

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Mario RENOUX

Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 29 Juin 1933, à Paris XIV^e

Présentée et soutenue publiquement le 11 Avril 1962

**TERRAIN ALLERGIQUE
ET SÉRO-AGGLUTINATION D'HISTAMINE
SUR LATEX**

Président : M. Félix-Pierre MERKLEN, Professeur

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'Etat

par

Mario RENOUX

Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 29 Juin 1933, à Paris XIV^e

Présentée et soutenue publiquement le 11 Avril 1962

**TERRAIN ALLERGIQUE
ET SÉRO-AGGLUTINATION D'HISTAMINE
SUR LATEX**

Président : M. Félix-Pierre MERKLEN, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUE-JOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR-VALERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (S.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE
2^{me} ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

A) Professeurs titulaires :

Anatomie	MM. DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	SCHAPIRA (G.)
Biologie médicale	CHAILLEY-BERT (P.)
Cancérologie médicale et sociale	FAUVERT (R.)
Embryologie	BERNARD (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	GIROUD (A.)
Histologie	N...
Hygiène et médecine préventive	VERNE (J.)
Médecine du travail	JOANNON (P.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	FASQUELLE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	HUGUIER (H.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie respiratoire	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	TURIAF (J.)
Pharmacologie	BOUDIN (G.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
	BINET (L.)
	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
	DOGNON (A.)
Physique médicale	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Techniques chirurgicales et chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

B) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	MM. DESGREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
Embryologie	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	TUCHMANN (H.)
Parasitologie	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L.-C.)
Pharmacologie	LAURENCE (G.)
Physiologie	LEVY (Mlle J.)
Physique médicale	PARROT (J.)
	KELLERSHOHN (L.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

A) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales ... Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine ..	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et répara- trice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Brous- sais)	GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laen- nec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enf. Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants (Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude- Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encé- phale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Sal- pêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Boucicaut	LENEGRE (J.)
Broussais	SOULIE (P.)
Cliniques médicales Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cochin	BROUET (G.)
Lariboisière	SEZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine ..	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)

Clinique médico-sociale du diabète sucré et
des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)
Clinique neurologique (Salpêtrière)
Clinique neurologique (Baudelocque)
Cliniques obstétricales (Foch-Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-
Royal)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboï-
sière)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-
Vincent-de-Paul)
Clinique de pédiatrie sociale
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) ..
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpê-
trière)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale
(Cochin)
Clinique de stomatologie (Pitié)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)
Clinique thérapeutique médicale
Clinique de toxicologie
Clinique de traumatologie
Séméiologie médicale
Séméiologie et cliniques chirurgicales
Clinique urologique
Hygiène et clinique de la première enfance
(Trousseau)

MM.

DEROT (M.)
DAVID (M.)
GARCIN (R.)
LACOMME (M.)
MERGER (R.)

VARANGOT (J.)
RENARD (G.)

AUBRY (M.)

LELONG (M.)
MARIE (J.)
BERNARD (E.)

MICHAUX (L.)

COSTE (F.)
DECHAUME (M.)
ROUX (M.)
LEMAIRE (A.)
GAULTIER (M.)
PADOVANI (P.)
DOMART (A.)
POILLEUX (F.)
COUVELAIRE (R.)

TURPIN (R.)

B) Professeurs à titre personnel :

Médecine

BOUR (H.)
LHERMITTE (F.)
PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie

MM. CABROL (C.)
COUINAUD (C.)
GILLOT (C.)
OLIVIER (G.)

Anatomie pathologique

GAUTHIER-VILLARS (Mlle
P.) pr. s. ch.
MM. ABELANET (R.)
BUSSER (F.)
GOUYGOU (Ch.) m. conf.
NEZELOFF (Ch.)
ORCEL (L.)
PAILLAS

Anesthésiologie

MM. KERN (E.)
VOURC'H (G.)

Bactériologie

MM. BARBIER (P.)
CHRISTOL (D.)
LE MINOR (L.)
TOURNIER (P.)

Biochimie médicale

MM. BAULIEU (Et.) m. Conf.
BOURILLON (R.)
CARTIER (P.)
DREYFUS (J.-Cl.)
GONNARD (P.)
KRUEH (J.)
JEROME (H.)

Biologie appliquée à l'Education phy-
sique est aux Sports

M. PLAS (F.)

Carcinologie

MM. BOIRON (M.)
 DENOIX (P.)
 MATHE (G.)
 SELIGMANN (M.)

Dermato-syphiligraphie

MM. CIVATTE (J.)
 DUPERRAT (B.)

Electro-radiologie

M. LEDOUX-LEBARD (G.)

Hématologie

MM. BESSIS (M.)
 BILSKI-PASQUIER (G.)
 DAUSSET (J.)
 DUHAMEL (G.)

Histologie

MM. COUJARD (R.) pr. s. ch.
 MAROIS (M.)
 RACADOT (J.)

Hydrologie

MM. BESANÇON (F.)
 CORNET (A.)

Hygiène

MM. BOYER (J.) pr. s. ch.
 BLANCHER (G.)
 CORRE-HURST (Mme)
 SAPIN-JALOUSTRE

Maladies infectieuses

MM. BASTIN (R.)
 DUPONT (V.)

Médecine légale

MM. DEROBERT (L.)
 FOURNIER (E.)
 GUENIOT (M.)
 HADENGUE (A.)

Médecine du travail

M. ALBAHARY (C.)

Neuro-chirurgie

M. PERTUISET (B.)

Obstétrique

MM. GRANJON (A.)
 HERVET (E.)
 LE LORIER (G.)
 LEVY (J.)
 MORIN (P.)
 MUSSET (R.)
 ROBESY (M.)
 SENEZE (J.)
 SUREAU (C.)
 THOYER-ROZAT (J.)

Ophtalmologie

MM. BREGEAT (P.)
 DUBOIS (A.)
 SARAUX (H.)

Orthopédie

MM. JUDET (R.)
 MEARY (R.)
 POSTEL (M.)
 RAMADIER (J.)

Oto-rhino-laryngologie

MM. DEBAIN (J.)
 PIALOUX (P.)

Parasitologie

MM. GOLVAN (Y.)
 LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale

MM. BARCAT (J.)
 BINET (J.-P.)
 CAUCHOIX (G.)
 CERBONNET (G.)
 CHATELIN (C.-L.)
 DUBOST (Ch.)
 DUBOST (Cl.)
 FAUREL (J.)
 FLABEAU (F.)
 GARBA (M.)
 GARNIER (H.)
 GAUDART-d'ALLAINES
 (Cl. de)
 GERMAIN (A.)
 LATASTE (J.)
 LEVEQUE (B.)
 LOYGUE (J.)
 MERCADIER (M.)
 NATALI (J.)
 PELLERIN (D.)
 PERROTIN (J.)
 ROBERT (J.)
 THOMERET (G.)

Pathologie exotique

M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale

MM. BENHAMOU (J.-P.)
 BERTHAUX (P.)
 BOIVIN (P.)
 CROSNIER (J.)
 HARTMANN (L.)
 LOEPER (J.)
 MAURICE (J.)
 MIKOL (Cl.)
 RICHET (G.)

Pathologie médicale

MM. AUSSANNAIRE (M.)
 BOUVIER (J.)
 BOUVRAIN (Y.)
 BRICAIRE (H.)
 BRISSAUD (H.)
 BUGE (A.)
 CATINAT (J.)
 CHRETIEN (J.)
 COBLENTZ (B.)

CONTAMIN (F.)	MM. CHANTEUR (J.)
COURY (C.)	GREMY (F.) m. conf.
ETIENNE (J.-P.)	MILHAUD (G.)
FREZAL (J.)	PELLERIN (P.)
FRITEL (D.)	ROUCAYROL (J.-Cl.)
HENNEQUET (A.)	TUBIANA (M.) m. conf.
HIMBERT (J.)	
HOUSSET (E.)	Pneumo phtisiologie
LAROCHE (Cl.)	MM. KREIS (B.)
LESOBRE (R.)	MEYER (A.)
MACREZ (C.)	RENAULT (P.)
MOREAU (L.)	
NICK (J.)	Psychiatrie
ROYER (P.)	M. PICHOT (P.)
TOURNEUR (R.)	
WOLFROMM (R.)	Psychiatrie infantile
Pédiatrie-puériculture	MM. DENIKER (P.)
MM. JOSEPH (R.)	DUCHE (D.)
LAFOURCADE (J.)	FLAVIGNY (H.)
LEPERCQ (G.)	LAPRESLE (J.)
MANDE (R.)	
MOZZICONACCI (P.)	Rhumatologie
POLONOVSKI (C.)	M. DELBARRE (F.)
ROSSIER (A.)	
VIALATTE (J.)	Stomatologie
Pharmacologie	MM. CERNEA (P.)
MM. BOISSIER (J.)	CHAPUT (Mme A.) m. conf.
LECHAT (P.)	GRELLET (M.)
Physiologie	
MM. BARRES (G.)	Thérapeutique
DEJOURS (P.)	MM. CHASSAGNE (P.)
DURANT (J.)	LAMOTTE (M.)
GIRARD, m. conf.	MARCHE (J.)
HUGELIN (A.)	
SCHERRER (J.)	Urologie
Physique médicale	MM. AUVERT (J.)
GOUGEROT (L.) m. conf.	MOULONGUET (A.)
pr. s. ch.	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, à titre permanent

Anatomie	M. DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	MM. ABOULKER (A.) pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	MM. PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	MM. GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	MM. DESVIGNE (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture ..	M. LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	M. BARUK (H.)
Clinique urologique	M. KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	MM. BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
Bibliothécaires	Mlles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

A mes Parents,

A ma Femme,

A mes Enfants.

A mon Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur Félix-Pierre MERKLEN

Qui m'ayant ouvert les portes de son service et de son laboratoire m'a permis la réalisation de ce travail, au cours de laquelle il n'a cessé de me guider de son expérience et de ses encouragements.

En témoignage d'affectueuse reconnaissance et de profond respect.

A Monsieur le Professeur Marcel LELONG,

Que je remercie du brillant enseignement qu'il
m'a prodigué durant le séjour que j'ai fait dans
son magnifique service.

A Monsieur le Professeur Georges BROUET,

En témoignage de mon attachement et en reconnaissance du bienveillant intérêt qu'il m'a toujours porté.

A Monsieur le Professeur Georges MARCHAL,

En témoignage de ma gratitude pour son enseignement de l'hématologie.

A Monsieur le Professeur Agrégé Alfred ROSSIER,

En souvenir d'un inoubliable séjour dans son service et de la bienveillante sympathie qu'il m'a constamment témoignée.

A M. le Professeur Agrégé Pierre MOZZICONACCI

En remerciement de l'accueil qu'il m'a réservé
dans son service.

Au Docteur Marcel POUMAILLOUX,

Avec l'expression de ma reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur Jean SENEQUE,
Monsieur le Professeur Marcel ROUX,
Monsieur le Docteur Daniel MOREL-FATIO,
Monsieur le Docteur Robert WORMS,
Monsieur le Docteur Raoul BOULIN,
In Memoriam
Monsieur le Docteur Marcel MORIN,
Monsieur le Docteur Alain RUBENS-DUVAL.

A mes autres Maîtres dans les hôpitaux :

Monsieur le Professeur Agrégé Jacques VIALATTE

Monsieur le Professeur Agrégé Jean MARCHE,

Monsieur le Docteur Pierre CANLORBE,

Monsieur le Docteur Daniel ALAGILLE,

Monsieur le Docteur Claude ATTAL.

Au Professeur Guido FANCONI,
Au Privat Dozent André PRADER,
Au Docteur Walter HITZIG,

En remerciement du chaleureux accueil et de l'enseignement de haute valeur qu'ils m'ont prodigués durant mon séjour au Kinderspital de Zürich.

A mes maîtres et collègues du Laboratoire de
Pathologie Expérimentale
et spécialement

A mon ami le Professeur Agrégé Claude MIKOL,
qui m'a aidé tout au long de la réalisation de ce
travail.

A Monsieur le Professeur J. LOEPER,

A Monsieur le Professeur Agrégé P. BERTHAUX,

A Monsieur le Docteur Jean PAUPE,

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre MAURAT,

A Monsieur le Docteur Serge COTTIN,

A Melle le Docteur Marie-Françoise MERKLEN.

PREMIÈRE PARTIE

LES RÉACTIONS
D'AGGLUTINATION
DU LATEX DE POLYSTYRÈNE

A) LE LATEX DE POLYSTYRENE.

Le polystyrène provient de la polymérisation d'un hydrocarbure benzénique, le *styrène* ($C_6H_5 - CH = CH_2$), sous l'influence d'un catalyseur ou plastifiant.

La polymérisation aboutit à des ensembles macromoléculaires de taille variable, si bien que le *polystyrène* ($C_6H_5 - CH - CH$)_n peut s'obtenir sous forme solide, sous forme de suspension (dont les grains ont une taille de l'ordre du millimètre) et en émulsion. Pour obtenir cette dernière forme, la polymérisation se fait en dispersion aqueuse, en présence d'agents tensioactifs et sous agitation intense (55). On recueille ainsi des ensembles macromoléculaires dont la taille, de l'ordre du micron peut être précisée par ultra centrifugation, par étude photométrique de la diffusion lumineuse ou par étude de la viscosité.

Ces dispersions aqueuses de particules de petite dimension et de nature macromoléculaire sont souvent appelées *latex*, à la fois en raison de leur aspect lactescent et de leur analogie avec les latex naturels qui comprennent aussi des molécules capables de se polymériser, en donnant par exemple le caoutchouc. Suivant la nature chimique des monomères composant les macromolécules, on peut distinguer un latex de polystyrène (utilisé au cours de ce travail), mais aussi par exemple un latex de styrènebutadiène, ou de vinyltoluènebutadiène. Ces latex sont surtout employés dans l'industrie, qui utilise leur polymérisation sous l'influence des plastifiants et de la chaleur pour la plastification des tissus, des revêtements ou la fabrication d'objets divers.

Les particules de polystyrène utilisées en pratique sérologique ont un diamètre de 0,81 μ ou 1,17 μ . Leur taille est bien standardisée et la déviation standard est très faible (0,0133 μ). Ces particules dispersées en solution aqueuse sont chargées négativement et semblent se comporter comme des colloïdes hydrophobes. Leur stabilité est déterminée par leur charge propre et la charge du milieu ambiant (107).

B) LA REACTION DE SINGER ET PLOTZ AU LATEX-GAMMA-GLOBULINE.

C'est en 1956 que J. M. Singer et C. M. Plotz ont introduit dans la pratique sérologique le latex de polystyrène. La technique originale de leur réaction au latex F II - globuline est la suivante d'après leur publication princeps (149) :

— Particules de latex de polystyrène d'un diamètre uniforme de 0,81 micron, fournies par la Dow Chemical Company, Midland

(Michigan) en suspension contenant 11 % de poids sec. On ajoute 20 cc d'eau à 2 cc de cette suspension et la suspension diluée est filtrée sur papier Whatman n° 40. La solution stock de latex ainsi obtenue doit avoir une densité telle que lorsqu'on mélange environ 0,1 cc de cette solution à 10 cc de tampon borate, la suspension transmet 6 % de la lumière au spectrophotomètre à 650 m μ . Cette solution stock peut être conservée plusieurs mois au réfrigérateur.

— Tampon borate à pH 8,2 : 50 cc d'acide borique 0,1 M et 5,9 cc de soude décinormale sont mélangés et complétés à 100 cc avec de l'eau distillée. Le pH est ajusté à 8,2 au moyen de soude décinormale.

— Solution stock de gamma-globuline à 0,5 % en tampon borate. A 5 g de fraction II lyophilisée, on ajoute le tampon borate par petites quantités de 5 à 10 cc, en mélangeant bien et en prélevant le surnageant, jusqu'à addition d'un total de 100 cc et dissolution complète de la poudre. Cette solution stock peut être conservée plusieurs semaines au réfrigérateur.

— Le premier tube contient une dilution de sérum au 1/20 (0,1 cc de sérum et 1,9 cc de tampon). Des dilutions successives par dédoublement dans le tampon borate sont préparées de sorte que chaque tube contienne 1 cc et que les dilutions aillent du 1/20 au 1/5120. Chaque réaction comprend en outre un tube préparé avec 1 cc de tampon sans sérum.

A chaque dilution de sérum contenant 1 cc ainsi qu'au tube témoin, on ajoute 1 cc de mélange de solution stock de latex à 1 % et de solution de gamma-globuline à 5 %. Ce mélange est préparé en mélangeant 0,1 cc de solution de latex et 0,5 cc de solution de gamma-globuline à 9,4 cc de tampon borate.

Les tubes sont agités et incubés au bain-marie à 56° pendant 2 heures, puis centrifugés à 2300 tours/minute pendant trois minutes, et l'agglutination est lue à l'œil nu de 0 à + + + +. Une agglutination à une dilution égale ou supérieure à 1/20 est considérée comme positive.

Par la suite, Singer et Plotz ont proposé l'utilisation d'un tampon glycolle à pH 8,2. On ajoute 2,5 cc de soude normale à 975 cc de glycolle 0,1 M et on complète au litre avec de l'eau distillée. Le pH est ajusté à 8,2. On ajoute 10 g de NaCl par litre de tampon.

Différentes modifications de la technique originale ont été proposées depuis 1956 afin d'augmenter sa commodité d'emploi ou sa sensibilité.

M. Rheins (136) propose une micro-méthode en tube utilisant un latex de 1,17 microns de diamètre enrobé de gamma-globulines humaines anti-poliomyélitiques : une goutte normale (0,05 cm³) est ajoutée à 1 cm³ de tampon borate pour donner une dilution au 1/20^{me}, puis des dilutions successives sont faites en mêlant 2 gouttes

de la dilution précédente et 2 gouttes de tampon borate. On ajoute à chaque tube 2 gouttes de réactif latex. Après chauffage à 56° pendant trente minutes, une centrifugation à 1000 tours/minute précède la lecture de la réaction qui se fait par comparaison avec un sérum négatif connu. Les résultats comparatifs avec la technique de Singer et Plotz montrent des résultats concordants à une ou deux dilutions près.

Une technique *sur lame* (RA Test) dont les réactifs sont diffusés commercialement est très utilisée en pratique (89). Elle comporte le mélange d'une goutte de suspension de latex sensibilisé par les gamma-globulines et d'une goutte de sérum dilué approximativement au 1/20 dans du tampon borate. L'agitation de la lame fait apparaître des agglutinats si la réaction est positive. Des sérums négatifs et positifs fournis avec le réactif permettent d'avoir des témoins comparatifs lors de chaque réaction. La réaction est considérée par Singer et Plotz (155) comme permettant une sélection des sérums fortement négatifs ou positifs, les sérums douteux devant être étudiés avec plus de précision à l'aide d'une méthode en tube permettant des dilutions.

Pour éliminer le facteur personnel lors de la lecture de la réaction en tubes, J. Lacapère (87) et coll. utilisent la mesure photométrique de l'éclaircissement du mélange sérum-latex après 2 heures et 4 heures de contact. Cette méthode augmente le pourcentage de réactions positives lors de la PCE (93,7 %) mais semble rendre plus fréquentes les positivités chez les non rhumatisants (11 %).

Certaines techniques ne comportent pas l'utilisation de gamma-globulines étrangères pour la sensibilisation du latex.

Ainsi Singer et Plotz (151) ont-ils traité le latex avec les propres gamma-globulines du malade séparées par précipitation par le sulfate d'ammonium. Ils ont ainsi pu obtenir 90 % de positivités dans la PCE avec seulement 3 % de positivités chez 900 malades divers. Ils avaient d'ailleurs déjà noté que 10 % des sérums de PCE agglutinaient le latex non préparé, et interprété ce fait comme une fixation des propres gamma-globulines du malade sur les particules de polystyrène (130).

L'utilisation de l'éosine en solution aqueuse à 1 % et 2 % a permis à Singer et Plotz (152) de mettre au point une réaction sur lame particulièrement adaptée aux dépistages de masse. C'est ici deux gouttes de *sang total* prélevées à la pulpe du doigt et recueillies sur lame qui sont additionnées de solution d'éosine, puis une goutte de suspension de latex non sensibilisé. L'agglutination apparaît rapidement et est observée à l'œil nu. L'utilisation d'éosine à 2 % apporte un moins grand nombre de résultats positifs dans la PCE, mais également moins de fausses positivités chez les sujets normaux que le test à l'éosine à 1 %. Le principe de cette réaction

serait l'agglutination par l'éosine des gamma-globulines du sérum et leur fixation sur le latex.

En fixant sur latex des substances aussi diverses que des polysaccharides, de l'acide chondroïtine sulfurique, de l'acide hyaluronique, de l'héparine, J.P. Gofton et coll. (56) ont pu mettre au point une réaction dont la spécificité pour le diagnostic de la PCE leur semble comparable à celle des tests standards utilisant le latex-gamma-globulines.

Le principe de la réaction proposée par J. Boziczevich et J. Bunim (17) est comparable à celui de la réaction de Singer et Plotz. Le support des gamma-globulines est constitué ici par de la bentonite.

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la réaction d'agglutination du latex-F II globuline dans la polyarthrite chronique évolutive et les différentes affections rhumatismales, ainsi qu'à la comparaison de cette méthode avec les réactions utilisant l'agglutination des hématies de mouton sensibilisées (Waalers-Rose-Heller). L'étude détaillée de ces résultats sort du cadre que nous nous sommes fixé pour ce travail, mais nous présentons néanmoins les résultats colligés par Singer et Plotz dans leur dernière revue générale sur le problème (155).

Chez 3.080 malades présentés par 17 auteurs différents, et souffrant de *polyarthrite chronique évolutive* diagnostiquée sur des données cliniques, une réaction au latex positive a été retrouvée dans 75,8 % des cas (de 53 à 94 % suivant les statistiques et les techniques employées).

Chez 5.704 sujets *témoins*, normaux ou atteints d'affections diverses autres que la PCE, le test au latex a été trouvé positif dans 5,2 % des cas (de 0 à 15,6 %). Cependant des études portant sur des témoins considérés comme normaux ne retrouvent qu'un taux de positivité de l'ordre de 1 %. La majorité des auteurs considèrent la réaction comme positive à un titre de 20 ; certains repoussent la limite de positivité à 160, sans obtenir d'ailleurs de différences significatives dans la proportion des résultats positifs et négatifs.

La même étude portant sur 4.237 malades atteints de PCE fait état de 63,65 % de positivités de la *réaction de Waaler-Rose* alors que les sujets témoins avaient une proportion de 5,67 % des résultats positifs. Le test au latex semblerait donc lors de la PCE apporter plus de positivités que la réaction utilisant les hématies de mouton. Les résultats très variables observés avec ces réactions par les différents auteurs pourraient s'expliquer par les variantes techniques utilisées.

Les autres affections rhumatismales ont donné des résultats variables. Les polyarthrites chroniques évolutives de l'enfant donnent dans l'ensemble peu de réactions positives (11,8 % au test au latex, 25,7 % à la réaction de Waaler-Rose). Dans la spondylar-

thrite ankylosante, le taux de positivités observées ne dépasse pas celui observé chez les sujets témoins. Dans le psoriasis avec arthrite, par contre, on observe jusqu'à 10 % de résultats positifs.

Dans les affections rhumatismales dégénératives ou infectieuses, dans la goutte, la fréquence des positivités observées n'est jamais supérieure à celle qu'on retrouve dans une population témoin indemne d'affection rhumatismale.

Le test au latex F II de Singer et Plotz n'a cependant pas une spécificité absolue. En dehors de la polyarthrite chronique évolutive des positivités se rencontrent notamment au cours de cirrhoses, d'ictères par hépatite (41,68), de sarcoïdoses (85), de lupus érythémateux aigus. Dans la syphilis, la fréquence des positivités en l'absence de toute atteinte articulaire est de l'ordre de 10 à 15 % (127, 6,14) : résultats corroborés par nos propres travaux (100).

Les sérums de lépreux agglutinent avec une particulière fréquence le latex-gamma-globuline ; nous avons observé des positivités pour un tiers des 24 sérums étudiés (100). Les résultats de E.S. Cathcart et coll (22) font état de 44 % de réactions positives.

C) SIGNIFICATION ET MECANISME DE LA REACTION AU LATEX-F II GLOBULINE.

La réaction de Singer et Plotz fait partie du groupe des réactions sérologiques de détection des facteurs rhumatoïdes. Depuis la description par Rose de la réaction d'agglutination différentielle des hématies de mouton, en présence d'une dose subagglutinante de sérum de lapin anti-mouton, ont été décrites de nombreuses techniques sérologiques destinées à objectiver une réaction entre les gamma-globulines (ou réactogènes) et les facteurs rhumatoïdes présents dans le sérum des sujets atteints de polyarthrite chronique évolutive. Les différents systèmes de réactogènes et de particules inertes mis en jeu dans ces réactions sont résumés dans le tableau suivant, d'après Singer et Plotz (155). (Tableau I).

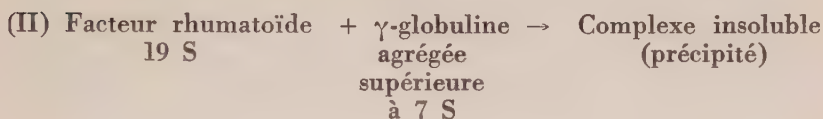
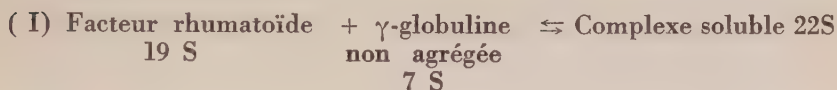
Les facteurs sériques responsables de l'agglutination des gamma-globulines ont pu être isolés à partir d'agglutinats d'érythrocytes sensibilisés, par dissociation des complexes qu'ils forment avec les gamma-globulines (F II), ou par précipitation des fractions qui en sont riches, telles l'euglobuline. Les caractères physico-chimiques des facteurs rhumatoïdes ont été étudiés sur des fractions purifiées par ultra-centrifugation, électrophorèse et chromatographie sur colonne de DEAE-cellulose. Les premières données ont permis d'attribuer au facteur rhumatoïde une constante de sédimentation de 19 S, correspondant à une masse moléculaire de 950.000 (Heimer).

Cependant on retrouve également dans le sérum un composé plus lourd 22 S, qui peut être dissocié en une fraction 19 S dotée de l'activité antiglobulinique et une fraction 7 S sans aucun pouvoir

Support inerte	Réactogène	Facteur rhumatoïde	Réaction
Hématies de mouton	Sérum de lapin anti-hématies de mouton.	Sérum inactivé mais non épuisé en agglutinines hétérophiles.	Agglutination différentielle des hématies de mouton.
Hématies de mouton	—:—	Sérum inactivé et épuisé en agglutinines hétérophiles.	Agglutination des hématies de mouton après absorption des hétéroagglutinines.
Hématies de mouton	—:—	Euglobulines préparées à partir d'un sérum inactivé et absorbé.	Agglutination des hématies de mouton par l'euglobuline.
a) Hématies de mouton	a) Sérum de lapin anti-hématies de mouton.	Euglobuline.	Inhibition de l'euglobuline.
b) Sérum de PCE positif	b) Euglobuline.		
Hématies de mouton traitées par l'acide tannique.	Fraction II provenant d'un pool de sérums.	Sérums inactivés et épuisés en hétéroagglutinines.	Hématies de mouton tannées - F II globulines.
Hématies humaines ORh —	Sérum humain anti-D	Sérum inactivé.	Hématies humaines 0 sensibilisées.
Particules de polystyrène.	Fraction II provenant d'un pool de sérums.	Inactivation du sérum non nécessaire.	Latex F II globuline.
a) Particules de polystyrène.	a) Fraction II	Euglobuline.	Inhibition de l'agglutination du latex F II.
b) Sérums de PCE positifs.	b) Euglobuline.		
Particules de bentonite.	Fraction II.	Sérum inactivé.	Agglutination de la bentonite.
Streptocoques.	Agglutinines anti-streptocoque.	Sérum inactivé.	Agglutination des streptocoques.

TABLEAU I

agglutinant (Kunkel). Une molécule 19 S serait ainsi capable de s'unir avec 6 molécules de gamma-globulines 7 S pour donner un complexe soluble. L'agglutination ne peut se produire que lorsque les gamma-globulines F II sont agrégées, c'est-à-dire groupées en molécules plus lourdes sous l'influence de la chaleur, du vieillissement ou de la fixation sur une particule inerte, suivant le schéma proposé par Christian (27).



Le facteur rhumatoïde peut être divisé en constituants plus légers 7 S, dépourvus d'activité, sous l'influence du glutathion ou du mercaptoéthanol qui ont la propriété de rompre les liaisons disulfure. Il serait donc formé de la réunion de plusieurs molécules de gamma-globuline unies par des covalences. Les propriétés immunologiques du facteur rhumatismal ne semblent pas être différentes de celles des autres macro globulines 19 S, ainsi que l'a montré Kunkel. Par l'immuno-électrophorèse de fractions purifiées, Francq et coll. ont localisé la fraction active dans les bêta-2-macroglobulines.

En fait, il existe dans les sérums de PCE plusieurs composants globuliniques anormaux se comportant comme des facteurs rhumatoïdes, ainsi que le faisaient supposer les dissociations entre réactions d'agglutination d'hématies sensibilisées et test au latex F II. De nombreux arguments, notamment la masse moléculaire qui correspond à une classe de globuline comprenant divers anticorps, la propriété de réagir avec les gamma-globulines, l'origine vraisemblable dans les plasmocytes où on a pu les mettre en évidence par la méthode de Coons (Mellors) ont fait émettre l'hypothèse que les facteurs rhumatoïdes seraient des anti-corps anti-globuliniques.

Le mécanisme de la réaction au latex F II-globuline a pu être précisé par différents travaux.

I. Oreskes et J. M. Singer (107) ont étudié les modalités de l'adsorption des gamma-globulines sur les particules de latex, en déterminant la quantité de globuline extraite par centrifugation du latex. Le processus d'adsorption se fait en deux temps, la quantité de globuline adsorbée étant proportionnelle à la surface des particules. Dans le second temps, ou bien se forme une seconde couche de molécules parallèles, ou bien des molécules perpendicu-

laïres à la surface se fixent dans les intervalles de la première couche. Une particule d'un diamètre de 8020 angströms peut adsorber au maximum 75.000 molécules de gamma-globulines.

Il existe donc un excès de gamma-globulines non adsorbées et restant en solution dans le réactif ; ces gamma-globulines représentent pour Singer et coll. 90 % de la quantité utilisée pour sensibiliser le latex. En fait elles ne semblent pas influencer sur le résultat de la réaction, car elles comprennent surtout des molécules 7 S, incapables de se combiner avec le facteur rhumatoïde. Ce n'est que lorsque existe un très grand excès de gamma-globulines en solution que celle-ci sont susceptibles de fixer le facteur rhumatoïde et de faire baisser le titre de la réaction.

La pratique de la réaction au latex F II a montré l'existence d'un phénomène de prozone pour certains sérums. D'après D. Gerber ceci serait sous la dépendance d'un inhibiteur alpha-2-globulinique. Pour K.-L. Brine (19) au contraire, deux fractions du complément C'2 et C'4 seraient responsables des phénomènes de zone, et leur destruction par chauffage le ferait disparaître. Les ions calcium et magnésium contribueraient également à faire apparaître le phénomène de zone. Pour Schubart, le rôle principal reviendrait à C'. D'un point de vue pratique, il faut retenir la nécessité de décomplémenter les sérums par chauffage à 56° pendant trente minutes.

La sensibilité des réactions d'agglutination des hématies de mouton sensibilisées et du latex F II, peut être augmentée si on utilise une fraction euglobulinique au lieu du sérum total (166). Ce fait a été interprété comme correspondant à la disparition d'un certain nombre d'inhibiteurs sériques, appartenant aux gamma-globulines et aux autres fractions du sérum normal. La nature de ces inhibiteurs a été discutée et pour Singer et Plotz (154), il s'agirait essentiellement d'une action physique stabilisatrice de la suspension. L'addition de très faibles quantités de protéine (10 microgrammes par mg de latex) entraînerait la floculation du latex, alors que les taux plus élevés entraîneraient une stabilisation de la suspension. L'effet stabilisateur des albumines F-V serait donc non spécifique, et suivant cette conception, le seul véritable inhibiteur de la réaction serait la gamma-globuline agrégée présente en excès et capable d'entrer en compétition avec les particules sensibilisées pour la combinaison avec le facteur rhumatoïde.

D) UTILISATION DU LATEX COMME SUPPORT DE DIVERS ANTIGENES.

Depuis l'introduction du latex de polystyrène par Singer et Plotz, de nombreuses réactions ont été décrites utilisant ces particules comme support inerte lors de réactions d'agglutination pas-

sive. En 1951, il semble bien que dès 1952, le latex de polystyrène enrobé d'insuline ait été utilisé pour rechercher des *anticorps anti-insuline* dans le sérum de diabétiques insulino-résistants, ainsi que le signale J. B. Marsh (99) rapportant une communication orale de Brown.

Suivant le type d'anticorps que l'on se propose de rechercher, le mode de préparation de l'antigène est variable, et la technique peut présenter quelques modifications de détail. Le même schéma est cependant appliqué dans toutes les réactions proposées :

1) Incubation de l'antigène et de la suspension de latex diluée, temps pendant lequel se produit la fixation de l'antigène sur le support inerte.

2) Ce réactif latex est ajouté à des dilutions successives du sérum dans un tampon borate ou glycolle.

3) Les tubes sont chauffés au bain-marie pendant 50 à 75 minutes, à des températures de 33° à 56° C.

4) La lecture des réactions a lieu, soit immédiatement, soit après repos de 24 heures ; elle est précédée d'une centrifugation à faible vitesse (2.300 tours/minute).

5) La réaction est considérée comme positive si le latex est agrégé en amas blanchâtres, la négativité correspond à un aspect non modifié, lactescent du latex.

Les réactions jusqu'ici proposées concernent la parasitologie, la bactériologie et l'immunologie.

1) Réactions au latex en parasitologie.

La réaction de recherche de l'*histoplasme* a été mise au point par S. Saslaw et H. N. Carlisle (140) qui avaient déjà décrit une technique d'agglutination du collodion, mais qui ont apprécié la facilité de préparation des réactifs au latex. Ici l'antigène est l'*histoplasme*, extraite du parasite ; l'incubation avec la suspension de latex dure deux heures à la température du laboratoire. La réaction comporte seulement une incubation de deux heures, suivie d'une centrifugation pendant 5 minutes à 2000 tours/minute. Sur 204 sérums témoins pris au hasard, 4 seulement ont donné une agglutination ++++ au 1/10. Les auteurs estiment indispensable une positivité franche au 1/20 pour pouvoir affirmer l'*histoplasme*. Chez 42 sujets ayant une réaction au collodion positive, ils ont retrouvé chez tous une agglutination +++ à des titres allant jusqu'à 160, mais pour la plupart, les réactions ne dépassaient pas le titre de 20.

La réaction d'Innella et Redner (73) fait appel à un *antigène trichinien* fixé sur latex de 0,81 micron. (Extrait trichinien 1,0 cc tampon glycolle 4 cc, solution stock de latex 0.2 cc). L'incu-

bation du mélange sérum dilué-latex sensibilisé se fait à 37° pendant 30 minutes. La centrifugation se fait après refroidissement des tubes. Les résultats de la réaction sont comparables à ceux obtenus par la réaction de déviation du complément utilisant l'antigène trichinien extractif, mais la réaction au latex est plus aisée à pratiquer.

Il faut signaler que, de même que pour la recherche du facteur rhumatoïde, la *bentonite* a été utilisée comme support passif parallèlement au latex de polystyrène dans le diagnostic des helminthiases tissulaires (J. Coudert 34).

2) Réactions au latex en bactériologie.

Elles ont été proposées afin de remplacer les méthodes d'agglutination directe des corps microbiens appréciée au microscope, par des réactions d'agglutination passive facilement observables macroscopiquement.

T. F. Muraschi (105) utilise un polystyrène de 0,81 μ dilué en tampon glyocolle, pour une réaction de diagnostic des *leptospirose*s. La sensibilisation du latex se fait au moyen de corps microbiens de *Leptospira ictero-hemorragiae*, *L. pomona*, *L. canicola*, tués par le formol. On peut sensibiliser le latex soit avec les trois souches, soit avec une seule de ces souches afin de préciser le type. La réaction a été testée chez 163 sujets normaux et aucune fausse positivité n'a été observée. Par contre, les résultats comparatifs chez des sujets infectés font penser que cette méthode est plus sensible que la réaction d'agglutination-lyse, ou d'agglutination microscopique.

Une technique de même ordre a été appliquée par A. L. Florman et J. L. Scoma (52) à l'étude de *bacilles diphtéroïdes anaérobies*. Au moyen de latex sensibilisé avec des extraits de bacilles tués et d'immunsérums animaux, ils ont pu montrer la parenté antigénique existant entre divers types de diphtéroïdes.

3.) Réactions immunologiques.

Dans la réaction proposée par C. L. Christian et coll. (28) pour le diagnostic du *lupus érythémateux aigu disséminé*, le réactif est constitué par un extrait de thymus de veau obtenu par extraction par NaCl et précipitations successives. Cet antigène sensibilise le latex de 0,81 μ dilué dans un tampon glyocolle à pH 8,2. L'incubation se fait à 37° pendant une heure, puis a lieu une première centrifugation à 2.000 t/minute pendant dix minutes suivie de lecture ; les tubes reposent jusqu'au lendemain, puis sont centrifugés de nouveau et réinterprétés. La réaction est considérée comme positive si le titre est supérieur à 4. La réaction est positive chez 80 % des sujets ayant un L.E.A.D. affirmé par la présence

du phénomène L.E. Par contre on n'observe que 2 % de positivités chez les sujets atteints de P.C.E. ou d'affection non rhumatismale.

Sur le même principe que cette réaction, a pu être mise au point une technique sur lame dont le réactif (latex sensibilisé par extrait de thymus de veau contenant de l'acide désoxyribonucléique hautement polymérisé) est actuellement commercialisé, qui permettrait un dépistage rapide des sérums suspects.

Les résultats de 457 tests faits sur les sérums de 320 malades ont été publiés par E. L. Dubois et coll. (42). Le test n'a été positif que dans un tiers des 59 malades ayant un lupus érythémateux aigu affirmé par la présence de cellule L.E. Aucune agglutination n'a été observée chez des sujets normaux ou malades mais non suspects de lupus érythémateux. Pour Dubois, cette réaction, malgré les avantages de simplicité et de spécificité qu'elle présente, n'aurait pas une sensibilité suffisante pour prétendre remplacer les méthodes cytologiques de diagnostic du lupus.

La présence d'*anticorps circulants anti-rein* a été recherchée dans les affections rénales par N. C. Kramer et coll. (84) au moyen d'une réaction utilisant comme antigène du tissu rénal de nouveau-né humain homogénéisé et lyophilisé. Utilisant un latex de 0,81 μ et des dilutions en tampon calcium, Kramer a fixé au 1/20^e le taux de dilution nécessaire pour affirmer la positivité de la réaction. Il a pu ainsi mettre en évidence dans 15 cas de glomérulonéphrites sur 36, une agglutination qui traduirait la présence d'auto-anticorps anti-rein. La persistance d'un pouvoir agglutinant au cours de l'évolution serait de mauvais pronostic. Toutes les réactions de contrôle faites chez des sujets normaux ont été négatives.

Une réaction de même type a été utilisée par M. H. Kaplan pour la recherche d'anticorps anti-cœur pour les cardites rhumatismales et les syndromes post-commisurotomie (79).

La détermination du taux de *C-réactive protéine* se fait par différentes méthodes utilisant soit la précipitation entre le sérum du sujet et le polysaccharide capsulaire C, soit le gonflement de la capsule du pneumocoque, soit la précipitation en gélose entre le sérum du malade et un sérum de lapin contenant des précipitines anti-C-réactive-protéine.

Une technique plus simple a été proposée par Singer, Plotz et coll. (150) qui fixent sur latex le sérum de lapin anti-C-réactive protéine. Le mélange de réactif dilué et de sérum à étudier est chauffé à 56° pendant 90 minutes, puis lu après une centrifugation qui a lieu soit immédiatement, soit après un repos de 18 heures. L'étude de 60 sérums de sujets normaux, de 44 polyarthrites chroniques évolutives et de 96 maladies inflammatoires diverses montre

une très bonne corrélation avec les résultats de la réaction de précipitation, en tube capillaire. Il est à noter la fréquence des phénomènes de zone en présence d'excès d'anticorps.

Les résultats obtenus dans les diverses réactions au latex permettent la mise en évidence de certaines caractéristiques des réactions d'agglutination de particules de polystyrène : l'absence de spécificité antigénique des particules, leur stabilité lorsque l'on se maintient au voisinage de la neutralité, en font un matériel sérologique plus facile à employer que les hématies, qu'elles soient traitées par l'acide tannique ou liées à l'antigène au moyen de liaison bis-diazo-benzidine. Il est à noter par exemple qu'on n'a rapporté qu'un nombre négligeable de positivités chez des sujets normaux ou de positivités aspécifiques dans la pratique des différentes réactions. D'autre part les particules inertes que l'on a pu proposer telles que collodion, bentonite, amberlite IRA 400, semblent d'une utilisation moins aisée, notamment à cause de la difficulté de standardiser le diamètre des particules.

La possibilité d'adapter la réaction à divers systèmes antigène-anticorps est très grande, le latex étant capable de fixer des antigènes très variés, de nature ou de masse moléculaire diverse. Ainsi que le signale E.A. Kabat (76) les concentrations respectives de l'antigène et du latex doivent être adaptées à chaque type de réaction pour donner les résultats optimaux.

Les liens qui unissent l'antigène à la particule de latex sensibilisé sont en général de nature plus faible que les liaisons chimiques réalisées par diazotation des hématies. Il ne semble pas qu'on ait utilisé, au cours de réaction d'agglutination, les liaisons polystyrène-antigène au moyen de benzidine qui ont été utilisées par L. Gyenes et A. H. Schon pour l'extraction d'anticorps (20).

Vraisemblablement la taille des molécules par rapport aux particules joue un rôle important dans la fixation des concentrations optimales à mettre en présence lors de la sensibilisation du latex. Ce fait a été particulièrement bien étudié par I. Oreskes et J. M. Singer (107) pour la réaction au latex F II (cf. supra), mais aucune confirmation n'a encore été apportée pour les autres types de réaction.

Les différents expérimentateurs s'accordent pour estimer qu'une réaction est positive avec une agglutination nette à un titre de 20. Christian considère cependant comme positives les agglutinations obtenues à un titre de 4 dans le lupus érythémateux.

En conclusion, les propriétés du latex de polystyrène en font un matériel sérologique intéressant. Ces particules fixant par ad-

sorption un antigène donné, en présence d'anticorps, *subissent une agglutination passive* puisque la particule n'intervient que comme support passif de l'antigène. Grâce aux dimensions relativement grandes des particules, le phénomène d'agglutination est plus facile à observer qu'une précipitation mettant en jeu les mêmes quantités d'antigène et d'anticorps, d'où sensibilité supérieure. Le mécanisme de l'agglutination passive semble cependant très voisin de celui de la précipitation spécifique, et si l'on admet que les anticorps y sont bivalents, ils peuvent être considérés comme servant de trait d'union entre deux particules chargées d'antigène.

DEUXIÈME PARTIE

ASPECTS
PHYSIOPATHOLOGIQUES
DE L'ALLERGIE

Le terme d'allergie a été inventé en 1906 par von Pirquet pour désigner une « autre façon de réagir » acquise par un organisme après une première agression : c'est la réaction modifiée du vertébré supérieur ou de l'homme à l'introduction nouvelle d'un élément étranger, par rapport à la réaction initiale déterminée par une première pénétration. Cette réaction ultérieure différente de la réaction initiale a été constatée par von Pirquet pour des *produits microbiens* : pour la *revaccination jennérienne* et pour la *réactivité à la tuberculine* acquise par l'organisme tuberculisé.

Ce concept d'allergie s'étend facilement aux manifestations cliniques d'hypersensibilité à des facteurs alimentaires, polliniques, médicamenteux, déterminant après un premier contact sensibilisant, chez des sujets prédisposés, *asthme*, *rhume des foins*, *urticaire*, ou *eczéma*, affections réunies par A.-F. Coca et R.-A. Cooke (1923) dans le cadre de l'*atopie*.

Du point de vue expérimental, peuvent se rapprocher de l'allergie les *réactions anaphylactiques*, correspondant à la réintroduction d'une substance étrangère. Ainsi le *grand choc anaphylactique du chien* a été découvert par Ch. Richet et P. Portier en 1902 lors de la réinjection par voie veineuse (à dose non toxique) d'un extrait aqueux d'actinies, l'actino-congestine. Par ailleurs, des injections sous-cutanées itératives d'un produit non toxique, tel que le sérum de cheval provoquent, chez le lapin, une *réaction d'anaphylaxie locale*, découverte par Arthus en 1903. Sur le plan clinique, les *accidents sériques de réinjection* peuvent reproduire de façon quasi-expérimentale l'anaphylaxie chez l'homme. Les accidents de première injection, tels que la maladie sérique sont d'interprétation plus délicate mais rentrent encore dans le cadre de l'allergie. Des anaphylaxies thérapeutiques sont incontestablement en rapport avec la réintroduction de multiples *médicaments* et notamment de pénicilline.

Après la découverte de la formation d'anticorps lors de l'introduction d'un antigène, telle une protéine étrangère, Ehrlich avait formulé la théorie de l'« *horror autotoxicus* » selon laquelle un organisme ne saurait élaborer des anticorps vis-à-vis de ses propres constituants. Cependant la démonstration a été faite d'*auto-anticorps* suscités par des antigènes de nature endogène, qu'ils soient altérés par une infection ou une mutation, qu'ils soient anormalement passés dans la circulation (tel est le cas de la thyroglobuline dans thyroïdite chronique de Hashimoto). D'autre part, une affection comme la périartérite noueuse rentrerait également dans le cadre de l'allergie comme en témoignait la similitude des lésions anatomiques constatées au cours de cette maladie et du phénomène d'Arthus.

L'allergie embrasse donc un large domaine, à la fois incomplètement exploré et en voie de perpétuelle extension, comprenant un grand nombre de faits cliniques et expérimentaux réunis par un même mécanisme immunologique : un conflit antigène-anticorps qui se manifeste après action d'un contact sensibilisant initial et écoulement d'une période d'incubation nécessaire au développement dans l'organisme des anticorps indispensables, lors d'un nouveau contact, avec la substance étrangère (l'allergène). Cette substance qui déclenche la manifestation allergique, peut être soit l'antigène sensibilisant complet, soit une fraction antigénique de celui-ci, haptène non protéique, capable de susciter la réaction déchaînant, mais non de provoquer la sensibilisation initiale.

Schématiquement s'opposent *deux catégories* d'accidents allergiques suivant leur délai d'apparition après introduction de l'allergène : l'hypersensibilité allergique immédiate et l'hypersensibilité allergique différée.

La réaction allergique immédiate survient en quelques minutes après le contact allergisant. Anatomiquement elle se caractérise par œdème local, vaso-dilatation, spasme des muscles lisses, sécrétion des glandes muqueuses. Elle survient aux cours de tableaux cliniques tels que rhume des foins, asthme bronchique, urticaire aiguë, réaction anaphylactique à la pénicilline, à un sérum hétérologue, aux piqûres d'abeilles, voire rupture de kyste hydatique. Elle dure quelques heures et disparaît, sans séquelles.

Cette réaction allergique immédiate correspond à deux types distincts de manifestations :

— à la *sensibilisation anaphylactique* ordinairement artificiellement provoquée ;

— aux *maladies atopiques* (rhume des foins, asthme, urticaire) qui se développent spontanément chez des sujets prédisposés.

Dans *le type anaphylactique* peuvent être mis en évidence des anticorps circulants donnant une réaction de précipitation *in vitro* et conférant l'anaphylaxie passive au cobaye.

Dans *le type asthme-rhume des foins*, les anticorps circulants ne se décèlent que par réaction de Prausnitz-Küstner : ces anticorps capables de sensibiliser la peau d'un receveur sain ne sont par des applotinines : ils sont appelés *réagines*.

Dans *la réaction allergique différée* de l'eczéma de contact, de l'allergie bactérienne retardée (réaction tuberculinique) qui nécessite une période d'incubation de plusieurs heures et atteint un maximum en 48 heures, aucun anticorps circulant n'est mis en évidence par les réactions précédentes ; des anticorps existent mais ils restent fixés dans les cellules. Expérimentalement, la sensibilisation se transmet d'un animal sensibilisé à un animal normal seulement par injection de suspension de lymphocytes provenant des

ganglions et de la rate. La *sensibilisation bactérienne* a pu être transmise d'homme à homme par des suspensions de leucocytes, mais non *l'eczéma de contact*.

L'exploration de la sensibilité cutanée par la méthode des *tests* permet d'ailleurs de mettre en évidence deux sortes de réactions, immédiate et différée, qui correspondent aux deux grandes variétés d'allergie.

CHAPITRE I

Hypersensibilité Allergique immédiate

A) ANAPHYLAXIE ET ALLERGIE

La différence entre l'allergie immédiate et allergie différée a d'abord été établie d'après *le délai d'apparition* de la réaction après contact avec l'antigène déchaînant ; en fait, une autre différence sépare ces deux variétés : c'est seulement en cas d'allergie immédiate que les manifestations allergiques sont transmises à l'animal neuf ou à un homme normal par le sérum d'un animal ou sujet sensibilisé, montrant ainsi l'existence d'un *anticorps circulant*. L'allergie immédiate répond d'ailleurs à deux types différents selon que la sensibilisation a été provoquée (anaphylaxie expérimentale, sensibilisation au sérum étranger) ou est survenue spontanément (allergie au pollen chez l'homme et autres réactions entrant dans le cadre de l'atopie de Coca).

1°) *L'anaphylaxie.*

L'anaphylaxie est un phénomène artificiellement provoqué, généralement constaté chez l'animal, lors de la réinjection d'un antigène de haut poids moléculaire, protéique ou même glucidique, en raison de la présence dans l'organisme de *précipitines thermos-tables* ; les manifestations anaphylactiques ne dépendent pas de la nature de l'antigène mais ont lieu au niveau d'un *organe de choc* qui varie suivant l'espèce considérée.

Anaphylaxie active. — Après une *première injection* d'une protéine étrangère telle que l'ovalbumine et après un *intervalle* d'au moins 10 à 20 jours nécessaire à la sensibilisation, une *seconde injection* intraveineuse d'ovalbumine au même cobaye provoque un choc anaphylactique avec agitation, prurit du museau, dyspnée intense, convulsions et mort.

Si cette seconde injection est faite dans la peau, apparaît localement une réaction érythémo-papuleuse locale. L'injection intra-veineuse préalable d'un colorant tel que le bleu Evans, entraîne l'apparition d'une tache colorée dans la peau, au lieu d'injection de l'antigène, témoignant de l'augmentation de la perméabilité capillaire du fait du conflit antigène-anticorps.

L'injection sensibilisante initiale peut être faite par diverses voies, intra-dermique, sous-cutanée, intra-péritonéale, intra-veineuse ; une seule injection sous-cutanée de 0,01 mg de protéine suffit généralement à sensibiliser un cobaye (en fait une série de trois à cinq injections, à quatre à sept jours d'intervalle semble préférable) ; la sensibilisation peut même être obtenue par voie transplacentaire, par voie digestive ou par inhalation. Les antigènes utilisés sont, en règle des protéines, quelle que soit leur taille, aussi bien l'ovalbumine (de poids moléculaire 40.000) que le virus de la mosaïque du tabac (de poids moléculaire d'au moins 30.000.000). De très faibles quantités peuvent suffire : 0,05 microgramme d'ovalbumine cristallisée (en pratique, pour obtenir constamment une sensibilisation, de plus fortes doses sont préférables). Des corps chimiques bien plus simples peuvent être utilisés, comme le chlorure de picryle (M. W. Chase) ; ils se comportent comme des haptènes et se combinent avec les protéines de l'animal pour former un antigène complet.

La sensibilisation anaphylactique est mise en évidence par l'*injection déchaînante* qui doit être faite par voie intra-veineuse (les injections sous-cutanées ou intra-péritonales nécessitent des doses plus fortes d'antigène et donnent des résultats assez inconsistants). Mais chez le cobaye, la voie aérienne apparaît aussi satisfaisante que la voie veineuse.

Chez le *cobaye*, la mort survient par asphyxie : les poumons sont dilatés, sous l'effet de la contraction et de l'œdème des bronches. L'antigène se fixe électivement dans la paroi bronchique comme en témoigne, lors du choc anaphylactique, la concentration d'un antigène marqué par l'iode radio-actif, concentration nettement plus élevée qu'après injection de ce même antigène marqué soit chez des témoins non sensibilisés soit chez des cobayes préparés et choqués avec un antigène d'une autre nature.

Chez le *lapin*, la mort survient par vaso-constriction des branches de l'artère pulmonaire, avec dilatation aiguë du cœur droit.

Chez le *chien*, la mort est consécutive à la constriction de la veine sus-hépatique et à la très importante vaso-dilatation de tout le système porte.

Quels que soient les organes principalement intéressés par le choc anaphylactique la lésion élémentaire est représentée par la contraction des *muscles lisses* et l'augmentation de la *perméabilité capillaire*.

Cependant, on est peut-être plus proche de la vérité en considérant l'organe de choc comme un lieu où sont concentrés les *mastocytes*. C'est en effet de ces cellules que sont libérés les médiateurs chimiques des réactions allergiques, histamine, sérotonine et héparine pour ne citer que les principales.

Le *phénomène d'Arthus* est un autre type d'allergie précoce : c'est une anaphylaxie active, obtenue chez le lapin par M. Arthus en 1903 (3,4) par injections sous-cutanées répétées de sérum de cheval, et consistant en l'apparition d'une inflammation localisée, suivie de nécrose.

Si les manifestations d'anaphylaxie semblent localisées, le sérum contient un anticorps antisérum de cheval susceptible de transférer à un lapin neuf la sensibilisation cutanée locale.

Le phénomène d'Arthus doit être considéré comme la réaction locale d'un *anticorps précipitant* avec son antigène, l'importance de la réaction étant en rapport avec la quantité d'anticorps réagissant *in situ*.

Les antihistaminiques n'ont pas d'action sur le phénomène d'Arthus, se distinguant ainsi de l'anaphylaxie générale.

L'hypersensibilité immédiate de type anaphylactique se traduit par la présence dans le sérum d'anticorps circulants, qui peuvent être mis en évidence *in vitro* par des méthodes sérologiques car il s'agit de précipitines, mais sont aussi capables de transférer l'état d'hypersensibilité à un sujet neuf, au cours des expériences d'anaphylaxie passive.

Anaphylaxie passive

L'hypersensibilité cutanée immédiate peut être transférée en injectant du sérum de cobaye sensibilisé dans le derme d'un animal neuf, puis, dans la veine de cet animal, l'antigène en présence de bleu Evans ; la réaction cutanée locale avec œdème et augmentation de la perméabilité capillaire se traduit par la diffusion du colorant : c'est la réaction de Z. Ovary (110). De très faibles quantités d'anticorps anti-ovalbumine (0,003 microgramme d'azote) sont suffisantes pour provoquer la réaction locale.

Des quantités beaucoup plus importantes d'anticorps doivent être injectées par voie intra-veineuse si l'on veut obtenir une sensibilisation suffisante pour pouvoir déclencher par injection d'antigène un choc anaphylactique généralisé (C. Nicolle et C. Richet). L'administration de l'antigène en aérosols chez le cobaye permet d'éviter le choc mortel et de se limiter aux premiers symptômes. L'intensité des manifestations respiratoires est fonction de la quantité d'azote apportée par l'anticorps.

Une *période de latence* entre l'injection de sérum conférant

la sensibilisation passive et l'injection déclenchante apparaît nécessaire, et dépend de la quantité d'anticorps apportée ; avec de très fortes doses d'anticorps, le choc anaphylactique peut apparaître pratiquement sans temps de latence.

L'anaphylaxie peut aussi être provoquée chez le cobaye en injectant des complexes antigène-anticorps dissous dans un excès d'antigène ; ces complexes solubles peuvent également donner une réaction de Schultz-Dale et des réactions cutanées à type allergique immédiat. La quantité d'anticorps nécessaire dans ces complexes solubles est très supérieure à celle qui permet de déclencher des réactions d'allergie quand l'administration d'antigène et celle d'anticorps sont séparés par une période de latence ; la solubilité de tels complexes est indispensable : un complexe antigène-anticorps insoluble n'a aucune action.

Il est également possible de sensibiliser passivement au moyen du sérum d'un animal préparé, un organe maintenu *en survie in vitro* provenant d'un animal neuf (Schultz et Dale). Cet organe, iléon ou corne utérine de cobaye, se contractera en présence de l'antigène spécifique.

Chez l'homme, des réactions anaphylactiques s'observent lors de la *réinjection d'un sérum de cheval* lors d'une nouvelle sérothérapie (antidiphthérique, antitétanique...), mais aussi lors d'une première injection de sérum chez un sujet sensibilisé aux squames de cheval, et à l'occasion de *réinjection médicamenteuse* qu'il s'agisse d'une molécule complexe non protéinique comme la pénicilline ou de petites molécules comme la procaine ; la sensibilisation peut même s'étendre à toute une série de corps ayant la même structure chimique avec un groupement aminé en position para sur un noyau benzénique. Du seul point de vue clinique, la symptomatologie ressemblerait plutôt au choc anaphylactique du cobaye.

Avant l'injection de sérum ou d'une autre protéine étrangère, s'impose une cuti-réaction ou un intra-dermo-réaction ; mais la sensibilisation à la pénicilline ne se traduit pas constamment par une réponse cutanée érythémateuse et papuleuse.

La *maladie sérique* est consécutive à la sérothérapie et se manifeste sept à douze jours après l'injection de sérum de cheval (cinq à dix ou plus), par adénopathies, urticaire, érythème prurigineux, œdème des paupières, de la face, des articulations, arthralgies, fièvre. Le temps de latence nécessaire à l'apparition des symptômes correspond généralement au temps nécessaire à la formation d'anticorps et au conflit entre ces anticorps et l'antigène libre restant dans le sang. Une maladie sérique est facilement reproduite chez l'animal par injection de grandes quantités de protéines étrangères purifiées. La disparition du sang de la protéine injectée coïncide avec l'apparition des anticorps et des manifestations cliniques.

De nombreuses lésions s'observent atteignant les parois vasculaires, provoquant glomérulonéphrite, infiltrats granulomateux de la rate (avec cellules épithélioïdes et cellules géantes), correspondant à la présence de complexes solubles antigène-anticorps, comme l'ont montré des études faites avec l'ovalbumine de bœuf marquée à l'iode 131. Grâce aux anticorps fluorescents, A. H. Coons et M. H. Kaplan (32) ont retrouvé l'albumine de bœuf dans les lésions artérielles et glomérulaires. La formation d'anticorps consécutive à la maladie sérique est objectivée par la réaction cutanée immédiate érythémato-papuleuse.

Des sérums de sujets traités déjà par la *pénicilline* ont donné une agglutination avec des hématies ayant adsorbé de la pénicilline, la fréquence de telles agglutinations serait de 12 à 15 pour mille (95) mais la fréquence des manifestations cliniques d'anaphylaxie est bien moindre. Chez le lapin, il est possible de provoquer la formation d'anticorps anti-pénicilline en utilisant la pénicilline en présence d'adjuvants de Freund. La pénicilline et l'acide pénicillinoïque inhibent la réaction d'hémagglutination des hématies traitées par la pénicilline ; la pénicillamine n'a pas cette propriété.

2°) *L'allergie atopique.*

L'allergie atopique concerne des phénomènes survenant chez l'homme sur un terrain prédisposé et d'une façon apparemment spontanée, sous l'influence d'allergènes spécifiques. Le terme d'atopie a été proposé en 1923 par A. F. Coca et R. A. Cooke pour définir les allergies cliniques influencées par un facteur héréditaire ; asthme, rhume des foins, urticaire et œdème de Quincke, eczéma vrai du nourrisson rentrent dans ce cadre. Les manifestations allergiques ont donc lieu au niveau d'un ou plusieurs organes de choc qui diffèrent pour chaque individu : arbre bronchique, muqueuses nasales et conjonctivales, derme et tissu cellulaire sous-cutané, où les anticorps sont apparemment présents en plus forte concentration que dans le reste du corps. Les tissus les plus souvent atteints sont les muscles lisses, les petits vaisseaux sanguins, les glandes muqueuses.

Les réactions caractéristiques sont les spasmes des muscles lisses (bronches, tube digestif), l'érythème par dilatation des petits vaisseaux, l'œdème par transsudation, l'accroissement des sécrétions muqueuses. A un degré de plus, apparaîtraient une infiltration cellulaire faite surtout d'histiocytes et d'éosinophiles, voire même de dégénérescence fibrinoïde du conjonctif.

A cours de ces affections, la variété des allergènes en cause est considérable. Les uns sont apportés par l'atmosphère et sont inhalés ; ces *pneumallergènes* sont d'une grande diversité et comprennent notamment poussières de maison, poils et squames d'animaux domestiques (chien, chat...) plumes d'oiseaux, débris d'in-

sectes, pollens d'arbres (chênes, peupliers, bouleaux...) graminées (plantain, phléole...) ou de composées (ambrosie ou ragweed) ou de spores de moisissures (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*...) de produits chimiques. D'autres fois les allergènes sont apportés par voie digestive, plus ou moins libérés d'ailleurs par les sucs digestifs ; les *trophallergènes* peuvent être apportés par des aliments, surtout les plus banaux (farine, œufs, lait, fruits) ou par des médicaments (notamment aspirine, sulfamides, barbituriques...). Les allergènes peuvent encore être introduits par *voie parentérale*, comme les sérums, la pénicilline, la streptomycine, l'insuline, ou même les piqûres d'abeilles.

Voie d'introduction variable, nombre infini d'antigènes possibles montrent la diversité des stimulations pour une variété très restreinte de réactions allergiques de l'organisme.

Alors que dans l'anaphylaxie expérimentale, la *spécificité* antigénique joue étroitement, en cas d'asthme, de rhume des foins ou d'urticaire le nombre des sensibilisations peut paraître assez élevé. En fait, outre la prédisposition toute spéciale du terrain atopique à se sensibiliser à plusieurs allergènes, apparaît la notion d'*allergies croisées*, la sensibilisation portant sur un groupement chimique antigénique retrouvé dans plusieurs substances ; d'autre part, nombre d'allergènes naturels associent plusieurs protéines antigéniques dont certaines peuvent se retrouver dans une même famille : tel est le cas des *pollens de graminées* car ils ont en commun une protéine, comme le montrent les réactions de précipitation, réaction de diffusion en gélose selon la technique d'Ouchterlony ; isolements chimiques et électrophorétiques et tests cutanés (Augustin et Hayward). Mais les constituants antigéniques des graminées diffèrent de ceux qui provoquent la rhinite à l'ambrosie qui est une ambrosiacée.

Le type de sensibilisation développé vis-à-vis d'une stimulation antigénique dépend de la nature chimique de l'antigène, de la voie d'introduction, de la dose d'antigène, et aussi du terrain héréditaire de l'individu.

La prédisposition familiale de certaines allergies est connue depuis longtemps. En 1909, H. Drinkwater décrit une famille où 10 sur 23 membres, en trois générations, avaient de l'asthme et il conclut que l'asthme est transmis comme un *caractère mendélien dominant*. Des observations d'autres auteurs, proposent, ultérieurement, une *transmission mendélienne récessive*.

En 1923 les allergies à prédisposition familiale sont regroupées par Coca et Cooke ; ces affections sont caractérisées par une réaction érythémato-papuleuse immédiate en présence de l'antigène ainsi que par la positivité de la réaction de Prausnitz-Küstner. En 1924 W.C. Spain et R.A. Cooke confirment la transmission en *dominance mendélienne* d'après une étude statistique des familles d'allergiques et montrent que lors d'antécédents familiaux bilatéraux d'al-

lergie, la maladie allergique est plus fréquente et débute plus tôt que lors d'antécédents unilatéraux ou en l'absence d'antécédents allergiques. Pour H.G. Rapoport, il est possible que l'allergie soit *un caractère héréditaire* mais parfois une *affection acquise*. Le sujet non allergique mis au contact d'une grande quantité d'antigène deviendrait allergique (le seuil de résistance à l'allergie étant dépassé) alors que les allergiques ont besoin d'une bien moindre quantité d'antigène pour donner des manifestations cliniques (seuil de résistance à l'allergie peu élevé).

A l'inverse de ce qui a lieu en cas d'allergie clinique, du type atopique, l'anaphylaxie humaine (accidents sériques, intolérance médicamenteuse) ne fait appel à aucune notion particulière de terrain.

L'hypersensibilité allergique immédiate peut être *transférée passivement* à un sujet normal au moyen du sérum de l'allergique : ce sérum contient en effet des anticorps appelés *réagines*, qui diffèrent des précipitines rencontrées chez les animaux préparés en vue du choc anaphylactique : ils sont thermolabiles et, in vitro, ne donnent pas de réaction de précipitation avec l'antigène.

Le transfert de sensibilité à un sujet neuf peut se faire localement, c'est la réaction de Prausnitz-Küstner décrite en 1921 : si une faible quantité de sérum d'allergique (0,1 ml) est injectée dans le derme d'un sujet sain, après un délai de 24 heures, la région cutanée s'est sensibilisée et réagit à l'injection de l'antigène spécifique en donnant une lésion maculo-papuleuse prurigineuse.

L'injection d'un mélange d'antigène et de réagine provoque aussi une réaction érythémato-papuleuse immédiate.

Après transfusion de sang provenant d'un donneur souffrant de rhume des foins, à un receveur sain, les anticorps disparaissent en quelques heures de la circulation pour se fixer sur les tissus pour plusieurs semaines, comme en témoignent les tests cutanés et conjonctivaux ou la réactivité de la muqueuse nasale ; une crise d'asthme peut même être déclenchée quelques heures après la transfusion au contact du pollen spécifique ainsi que l'a constaté M.H. Loveless (97).

B) LES ANTICORPS ALLERGIQUES ET LEURS TECHNIQUES DE RECHERCHE

Dans les allergies à manifestations immédiates, deux types d'anticorps peuvent être mis en évidence : les réagines, et les anticorps bloquants ou neutralisants.

1°) *Les réagines.*

La présence des *réagines allergiques* peut-être prouvée grâce à leur propriété de sensibiliser passivement la peau d'un sujet neuf lors de la réaction de Prausnitz-Küstner ; ce caractère fondamental est à la base de toutes les méthodes qui permettent in vivo d'apprécier la présence et le titre de réagine dans le sérum d'un sujet allergique. Concurrément au terme de réagine introduit par Coca, on utilise celui d'*anticorps sensibilisant* la peau.

L'avantage de la réaction de Prausnitz-Küstner pour l'étude de la réagine réside dans sa très grande sensibilité : un emplacement sensibilisé étant capable de donner la réaction érythémato-papuleuse lors de l'injection de seulement 3.10^{-5} microgramme d'azote anticorps. Cependant, cette réaction biologique peut-être influencée par des facteurs locaux, par l'état du receveur, variable d'un moment à l'autre, si bien que le transfert d'une quantité identique d'un sérum à des sujets différents ou à des temps différents chez le même sujet peut entraîner des sensibilisations d'intensité variable. Le taux d'antigène qu'il est nécessaire d'injecter in situ pour obtenir la réaction érythémato-papuleuse sera donc sujet à des variations de même ordre. Pour disposer de résultats comparatifs, il est donc indispensable d'utiliser le même sujet receveur au même moment. Dans ces conditions, le seuil de sensibilité de la réaction semble proportionnel au produit des concentrations locales d'antigènes et d'anticorps, permettant d'apprécier dans une certaine mesure le taux de réagine contenu dans une quantité donnée de sérum sensibilisé.

Le mélange d'une certaine quantité d'antigène spécifique avec un sérum allergique fait prendre à celui-ci la propriété de sensibiliser passivement la peau si on injecte ce mélange à un sujet neuf. La quantité d'antigène nécessaire à cette neutralisation est proportionnelle à la teneur du sérum en réagine, si bien que cette *réaction de neutralisation* est un autre moyen d'estimer le titre en anticorps d'un sérum donné : les résultats obtenus ne dépendent cependant pas du seul titre en réagine, car, ainsi que nous le dirons plus loin, il peut y avoir interférence d'anticorps d'un second type, les anticorps bloquants.

Le chauffage à 56° C pendant 1 à 4 heures fait perdre au sérum son activité sensibilisatrice cutanée et l'addition de sérum frais apportant du complément n'est pas capable de rendre à un sérum chauffé son pouvoir sensibilisant : la réagine est donc *thermolabile*.

La nature chimique des réagines allergiques a pu être étudiée par *séparation des protéines sériques* par des moyens physiques et recherche au moyen de la réaction de Prausnitz-Küstner de la présence de réagine dans les différentes fractions. Mais l'accord n'est pas encore fait sur l'appartenance de la réagine à un type de globuline déterminé.

En soumettant le sérum des sujets allergiques au pollen d'ambrosie à *l'électrophorèse sur gel d'amidon*, A.H. Sehon (147) a d'abord retrouvé la réagine avec les globulines bêta et gamma, puis, avec une technique plus précise, a localisé l'activité sensibilisatrice dans les gamma-globulines, avec prédominance dans les gamma-l-globulines. L'activité maximale était retrouvée dans la fraction protéique la moins importante pondéralement. De leur côté, J.R. Cann et M.H. Loveless (21) utilisant l'électrophorèse-convection qui permet de recueillir des fractions protéiques quantitativement assez importantes, ont retrouvé la réagine avec les globulines bêta et gamma, et estiment que ce sont essentiellement les bêta-globulines qui sont responsables de la sensibilisation cutanée, le rôle des gamma-l-globulines ne pouvant cependant pas être exclu. I. Brattsten et coll. (18) confirment les résultats de Sehon en retrouvant la réagine dans les gamma-l-globulines.

L'ultra-centrifugation a permis à Sehon de séparer en deux fractions la réagine retrouvée à l'électrophorèse en gel d'amidon dans les gamma-globulines ; la fraction 6,6 S (de masse moléculaire 150.000 à 160.000) est plus importante que la fraction 18-20 S (masse moléculaire de l'ordre du million). En utilisant une cellule permettant l'ultra-centrifugation analytique (cellule de Waugh), il n'a retrouvé l'activité sensibilisatrice que dans la fraction la plus lourde (S 20 = 18-20) ; et il conclut que les anticorps sensibilisants la peau font partie des macro-globulines, classe qui comprend d'autres anticorps tels les anticorps anti-Rh, la réagine syphilitique, les auto-anticorps antithyroïdiens, voire le facteur rhumatoïde.

E.M. Heimlich et coll. (66) étudiant les sérums de malades sensibilisés à différents pneumallergènes ont également séparé la réagine en deux fractions (19 S et 6,7 S). Le pic correspondant à la protéine la plus lourde était ici le plus élevé, et, la séparation par ultra-centrifugation en cellule de Waugh retrouvait l'activité de sensibilisation cutanée à la fois dans les gamma-globulines légères et dans les gamma-globulines lourdes contrairement aux observations de Sehon.

Par action de complexes polystyrène-antigène d'ambrosie obtenus à l'aide de liaisons benzidine L. Gyenes et Sehon (59, 60), ont tenté d'extraire les anticorps contenus dans les sérums de sujets sensibilisés à l'ambrosie. L'action d'un tel composé prive le sérum de son activité sensibilisante sans d'ailleurs modifier de façon décelable le taux des différentes fractions protéiques. Ils n'ont malheu-

reusement pu éluer de ce précipité une quantité d'anticorps suffisante pour pouvoir préciser leur nature chimique.

La chromatographie sur colonne de DEAE Cellulose a été utilisée ici pour la première fois par V.H. Humphrey et R.R. Porter, qui localisent l'activité sensibilisatrice dans les gamma-l-globulines. Cette méthode, qui permet de séparer les protéines suivant des critères tout différents de ceux qui règlent la mobilité électrophorétique a été utilisée depuis par D.R. Stanworth (157) et par R. Augustin et coll. (5).

Fractions globuliniques à activité réaginique

Auteurs	Mobilité électrophorétique	Constante de sédimentation
SEHON (150)	Gamma-l-globuline	18-20 S
CANN et LOVELESS (22)	Bêta-globuline	
BRATTSTEN (19)	Gamma-l-globuline	
HEIMLICH (68)	Gamma-globuline	19 S et 6,7 S
STANWORTH (159)	Gamma-l-globuline	7 S
AUGUSTIN (5)	Gamma-l-globuline	7 S

TABLEAU II

Ces auteurs, travaillant indépendamment l'un de l'autre, ont obtenus des résultats qui ne s'accordent pas avec l'hypothèse d'une réagine macroglobulinique.

Stanworth, étudiant un sérum d'allergique à différents pneumallergènes, a recueilli une fraction d'activité réaginique, qui possède à l'immunoélectrophorèse les caractéristiques d'une gamma-l-globuline. A l'ultra-centrifugation il y avait corrélation entre l'activité sensibilisatrice et la présence d'une globuline 7 S. Par contre, il n'y avait aucune activité dans la fraction 19 S. Il existait en outre dans la fraction alpha-2 une globuline dont la rétention sur la colonne de chromatographie serait responsable de la diminution d'activité réaginique observée après élution.

Augustin rapporte des résultats du même ordre après une étude de sérums d'allergies polliniques ; les fractions protéiques éluées de la colonne de DEAE-cellulose ont été étudiées par la réaction de Prausnitz-Küstner, l'immunoélectrophorèse, la méthode de précipitation en gélose d'Ouchterlony, l'ultra-centrifugation et la méthode d'héماغglutination passive de Stavitsky. Toutes les données concordent pour caractériser la réagine comme une gamma-l-globuline

moyennement rapide, ayant à l'ultra-centrifugation une constante de sédimentation de 7 S : la réagine ne serait donc pas une macro-globuline. D'autre part, l'utilisation comme éluant de tampons à force ionique élevée, aurait permis l'élution d'une alpha-2-M-globuline, qui n'aurait pas elle-même, de pouvoir sensibilisant sur la peau, mais qui s'associant à la réagine, lui restituerait la totalité de son pouvoir sensibilisant diminué par la chromatographie sur colonne.

Au total, les données les plus récentes semblent montrer que la réagine allergique appartient à la classe des gamma-l-globulines et possède une constante de sédimentation de 7 S. (tableau II)

2°) *Les anticorps bloquants.*

Dans les premiers mois d'un traitement désensibilisant par injections de pollen, le titre de réagine augmente souvent de 3 à 10 fois, cependant, sous traitement prolongé, le titre de réagine mesuré par dilution lors de la réaction de Prausnitz-Küstner, s'élève moins que le titre des réactions de neutralisations ; cette différence a été attribuée par R.A. Cooke (29) à la formation d'un second type d'anticorps, dits anticorps bloquants, qui n'apparaît dans l'organisme que lors d'une stimulation antigénique par voie parentérale. Cet anticorps bloquant serait distinct de la réagine et entrerait en compétition avec elle pour s'unir à l'antigène, exerçant ainsi une action protectrice contre les accidents allergiques.

Ainsi que l'a montré M.H. Loveless (96), les anticorps bloquants sont thermostables et conservent leur activité lorsque celle de la réagine a été détruite par chauffage à 56°.

Les anticorps bloquants sont incapables de sensibiliser la peau humaine, mais ils se combinent avec l'antigène pour empêcher ce

NOTE.

Depuis la rédaction de ce travail, différents résultats ont permis de préciser les caractères physico-chimiques de la réagine allergique et de la classer parmi les constituants du groupe des immuno-globulines. J.F. Heremans et J.P. Vaerman en 1962 (167) ont suggéré l'appartenance possible de la réagine aux bêta-2-A globulines dont ils avaient montré l'individualité. Le fractionnement des protéines par des méthodes physiques montre la persistance de la réagine dans la fraction bêta-2-A. Inversement, un sérum allergique traité par un immun-sérum spécifique anti-bêta-2-A, perd son activité réaginique (P. Fireman, W.E. Vannier et H.C. Goodman) (168). En utilisant un antigène radioactif pour traiter une plaque d'immuno-électrophorèse, il a été également possible de retrouver la majeure partie de la réagine dans les bêta-2-A globulines, des traces existant en outre dans les bêta-2-M et les gamma-globulines (Y. Yagi) (169).

De nombreux arguments permettent donc de classer les réagines dans les bêta-2-A globulines (parfois désignées dans certaines nomenclatures comme gamma-1-A globulines).

dernier de provoquer une réaction érythémato-papuleuse dans une peau humaine sensibilisée. C'est de ce principe que dérive la méthode d'évaluation du titre d'anticorps bloquants, par inhibition du test de neutralisation (96) : trois séries de tubes contenant un mélange de sérum sensibilisé et d'antigène à dilution croissante sont additionnés de dilutions de sérum chauffé provenant respectivement d'un sujet allergique traité, d'un allergique non traité et d'un sujet normal. L'injection de ce mélange à un sujet sensibilisé à l'antigène permet d'apprécier en termes de dilution la quantité d'anticorps bloquants.

L'anticorps bloquant serait également capable d'inhiber la fixation du complément par le complexe antigène-anticorps allergique, comme l'ont montré J. Portnoy et W.B. Sherman (131), en utilisant le couple d'ambrosie-sérum de lapin anti-ambrosie. Cette réaction est d'ailleurs moins sensible que les réactions *in vivo*.

Plusieurs auteurs, (Cooke, Loveless, Sehon), ont, de manière concordante, retrouvé les anticorps bloquants dans les gamma-2-globulines. A l'ultra-centrifugation, ils sédimentent dans la fraction 6,5 S.

3°) *Mise en évidence in vitro des anticorps allergiques.*

Les difficultés inhérentes aux méthodes de recherche et de dosage des anticorps allergiques basées sur la réaction de Prausnitz-Küstner (difficulté de trouver des receveurs, non reproductibilité des résultats suivant les modifications biologiques du receveur...) ont fait rechercher des méthodes d'identification *in vitro* se rapprochant de celles utilisées habituellement en immunologie. Ce sont essentiellement les méthodes d'hémagglutination ou d'agglutination de particules inertes qui ont attiré l'attention, en raison de leur très grande sensibilité.

La méthode de S.V. Boyden (16) (1) utilise l'absorption des antigènes par des hématies dont la surface a été modifiée par traitement à l'acide tannique ; les hématies sensibilisées sont capables d'être agglutinées par un sérum contenant l'anticorps spécifique.

Par cette méthode, P. Grabar et coll. (57) ont pu mettre en évidence des anticorps à un titre de 100 et 1000 chez des sujets présentant une allergie clinique à l'ovalbumine. R. A. Coombs (31) a aussi obtenu des résultats dans l'allergie à l'ovalbumine.

Dans l'allergie à l'ambrosie, E.S. Orlans (108) a retrouvé des agglutinines dans le sérum de 46 sujets allergiques. Les titres les plus élevés (100 ou plus), ne se trouvent que chez les malades ayant reçu un traitement de désensibilisation complet ; il n'y avait d'ailleurs pas de parallélisme entre les résultats cliniques de la désensibilisation et le taux d'anticorps, bien que ces derniers aient pu être considérés comme des anticorps bloquants. R. Feinberg et coll

(47) ont également trouvé une beaucoup plus grande fréquence d'agglutination chez les sujets traités (67 %) que chez les sujets non soumis à une désensibilisation (21 %).

Une technique originale, mais d'application difficile a été proposée par R.A. Coombs (31) : sur des hématies de bœuf qui serviront à objectiver le résultat de la réaction, on fait agir un anticorps incomplet anti-hématies bovines, uni chimiquement par des liaisons benzidine tétrazotées à la protéine antigène (ovalbumine ou antigène de squames de cheval). Sur cet ensemble on fait agir le sérum contenant des anticorps spécifiques, puis on révèle la réaction au moyen de sérum antiglobuline humaine qui n'agglutine les hématies que si le sérum contenait de l'anticorps. Coombs a pu déceler des anticorps circulants à taux faible (1/64) chez des sujets allergiques sensibilisés à l'ovalbumine ou aux squames de cheval.

La fixation d'antigènes sur des hématies au moyen de liaisons chimiques grâce à la *bis-diazo-benzidine*, a été proposée par Campbell et Pauling et par Stavitsky et Arquilla (158).

Elle réalise une liaison extrêmement solide entre l'antigène et l'hématie-support, permettant la formation d'agréats bien visibles en présence d'anticorps spécifiques. A.H. Schon (148) a appliqué cette méthode à l'étude de 40 cas d'allergie à l'ambrosie, et a toujours pu mettre en évidence la présence d'anticorps à des titres variant entre 6 et 2048. Les titres agglutinants augmentaient lorsque le malade avait reçu une série d'injections de désensibilisation. Les réactions pratiquées chez des témoins normaux n'ont pas montré d'agglutination.

B.N. Halpern et coll. (64) ont étudié de la même manière des sérums d'animaux sensibilisés artificiellement à divers antigènes (ovalbumine, sérumalbumine de bœuf, pollens de graminées, spores d'*Aspergillus*), et les sérums de 106 malades allergiques à divers pneumallergènes. Avec les immursérums expérimentaux des réactions positives ont été obtenues à des titres allant jusqu'à 1.000.000. Dans le groupe des malades allergiques, les titres varient entre 32 et 1028, avec une moyenne entre 64 et 128.

Des anticorps circulants anti-pénicilline ont été retrouvés par A.B. Ley et coll. (95) chez 1,5 % des sujets précédemment traités par la pénicilline, en utilisant l'agglutination d'hématies simplement incubées à 37° avec cet antibiotique.

De son côté, P. Kallos (78), à l'aide d'une technique d'agglutination d'hématies ayant adsorbé l'antigène après dénaturation partielle par des doses subagglutinantes d'anticorps de Forssmann, a pu mettre en évidence des anticorps anti-farine et anti-pollen. Cet auteur a obtenu des résultats du même ordre par agglutination de particules de *collodion* sensibilisées suivant la méthode de Cavelti (23).

Peu de résultats ont été publiés sur l'emploi des méthodes de précipitation en gélose dans la recherche d'anticorps circulants chez les allergiques. On sait d'ailleurs que les réagines sont généralement considérées comme non précipitantes, et que les réactions de précipitation en gélose ont un seuil de sensibilité considérablement inférieur à celui des réactions d'hémagglutination passive.

Certains auteurs ont pu cependant obtenir des arcs de précipitation entre différents antigènes et des sérums de sujets allergiques. R. J. Muelling et coll. (104) a trouvé chez 48 sujets sur 100, précédemment traités aux antibiotiques, des anticorps précipitants avec les antibiotiques utilisés. E. M. Follensby (53) a trouvé chez des sujets allergiques à l'ambrosie des anticorps précipitants anti-ambrosie, responsables de plusieurs bandes de précipitation en tube. La présence de ces précipitines ne semblait pas être parallèle aux différents autres tests (réaction de Prausnitz-Küstner et test de neutralisation de l'allergie cutanée passive) ; elle se retrouvait de plus chez plusieurs sujets exempts d'allergie.

IV) — *Nature des anticorps allergiques.*

Pour de nombreux auteurs, la réagine est un anticorps *non précipitant*, car elle ne donne pas in vitro de précipitation antigène-anticorps. De cette donnée expérimentale, on déduit en général l'univalence de la réagine allergique : l'anticorps n'aurait dans sa molécule qu'un *seul site combinant* réagissant avec l'antigène et serait incapable de former des ponts entre les molécules d'antigène, qui aboutissent à la formation de précipités selon la théorie du réseau de Marrack et Pauling. Cette hypothèse est compatible avec les résultats obtenus expérimentalement dans l'étude des anticorps univalents. Il existe cependant, d'après E. Orlans (109) plusieurs autres hypothèses sur la nature des anticorps non précipitants ; caractère spécial de solubilité ; inadaptation des sites combinants des anticorps incomplets à ceux de l'antigène ; univalence de l'antigène par rapport à un certain site déterminant, ce qui vaudrait surtout pour les antigènes de faible poids moléculaire ; caractère spécial de certains groupements chimiques autres que les sites combinants, dont l'activité serait nécessaire pour entraîner la précipitation. A l'opposé, les anticorps bloquants seraient des anticorps *divalents*, capables de *précipiter* avec l'antigène et seraient distincts des anticorps sensibilisant la peau.

Un certain nombre d'arguments ont été apportés contre la théorie de l'univalence de la réagine. Pour A. H. Sehon, l'absence de précipitation entre l'antigène et l'anticorps décelable in vitro peut s'expliquer par le très faible taux de réagine circulant. La sensibilité beaucoup plus grande des réactions d'hémagglutination passive (10^3 à 10^4 fois supérieure à celle des réactions de précipitations en gélose), a permis à Sehon de mettre en évidence

des anticorps anti-ambrosie, qui, pour cet auteur, ont tous les caractères d'anticorps *bivalents*. La propriété d'agglutiner les hématies sensibilisées, et le pouvoir de sensibiliser la peau humaine apparaissent comme deux propriétés étroitement associées malgré les fractionnements par électrophorèse, par ultra-centrifugation. Les sites combinants responsables de ces deux activités seraient, pour Sehon, groupés dans une même molécule d'anticorps. La chaleur, qui fait disparaître l'activité sensibilisatrice sans supprimer la possibilité d'agglutination, aurait pour effet de masquer la portion sensibilisante, peut-être en la rendant incapable de se fixer dans la peau, alors que la portion agglutinante ne serait pas modifiée. Cette conception se trouve cependant en contradiction avec les résultats d'Augustin (5) qui a pu dissocier l'activité sensibilisatrice de la peau et hémagglutinante au moyen de la chromatographie sur colonne de DEAE-cellulose.

Pour B. N. Halpern également (64), le résultat positif des essais d'hémagglutination par la méthode de Boyden est en faveur de la nature *divalente* des réagines. Il estime en effet que les agglutinines spécifiques mises en évidence par cette méthode sont bien des réagines et non des anticorps bloquants, car les anticorps bloquants n'apparaissent pas spontanément. L'absence de détection d'anticorps bloquants dans le sérum d'allergiques n'ayant jamais reçu d'injections désensibilisantes expliquerait, pour Sehon, par le titre trop faible de ces anticorps : en utilisant des fractions globuliniques concentrées, il a pu démontrer une activité bloquante qui n'existait pas dans le sérum entier (148).

On pourrait également penser que les deux types d'anticorps apparaissent dans l'organisme après sensibilisation par des antigènes différents contenus dans le pollen sensibilisateur, l'antigène responsable des anticorps bloquants n'était pas dialysable. La pluralité des antigènes des pollens a été prouvée, notamment pour l'ambrosie, au moyen des techniques de précipitation en gélose avec un antisérum animal (165).

Quoi qu'il en soit, il paraît encore impossible d'affirmer que c'est réellement la réagine qui est mise en évidence par les réactions d'agglutination passive ; la dissociation entre activité réaginique et pouvoir agglutinant d'un même sérum allergique permise par l'emploi de la chromatographie sur colonne (5), si elle est confirmée, permettra sans doute de résoudre ce problème. En attendant, la valeur de la réaction de Prausnitz-Küstner pour la détection des réagines reste sans concurrence.

C) LES MEDiateURS CHIMIQUES.

1°) *L'histamine*

Parmi les différentes substances susceptibles de jouer le rôle de médiateur chimique dans le déclenchement des manifestations d'hypersensibilité allergique, c'est certainement *l'histamine* qui a suscité le plus grand nombre de travaux, à la fois sur le plan expérimental et sur le plan clinique. Actuellement, bien qu'à elle seule la libération d'histamine ne puisse expliquer tous les phénomènes allergiques, et bien que plusieurs autres substances médiatrices soient connues, un rôle de premier plan doit lui être réservé.

En 1910, H. H. Dale et P. P. Laidlaw ont montré pour la première fois (37) la similitude entre le choc anaphylactique et l'action pharmacodynamique de l'histamine et ont émis l'hypothèse que cette base azotée était la toxine hypothétique invoquée par Ch. Richet comme l'agent possible du choc anaphylactique. En effet, l'histamine est un puissant dilateur capillaire, et également artériolaire dans certaines espèces (chat, chien, singe, homme).

L'injection *intra-dermique* d'une faible quantité d'histamine (supérieure à 1 microgramme) provoque une réponse vasculaire complexe, réalisant la triade de Lewis (1927) (94).

— dilatation localisée des petits vaisseaux se traduisant par une macule centrale ;

— augmentation de leur perméabilité laissant filtrer du liquide d'œdème donnant une papule ;

— à distance, dilatation des artérioles adjacentes entraînant un érythème périphérique.

Macule et papule dépendent d'une action directe de l'histamine par vasodilatation des artérioles et des capillaires, et augmentation de la perméabilité de ces derniers, l'érythème est dû à un mécanisme réflexe. De plus, pour des doses supérieures à 30 microgrammes, apparaît un prurit par stimulation des terminaisons nerveuses périphériques.

L'injection *sous-cutanée* ou *intra-musculaire* d'histamine entraîne une vasodilatation capillaire généralisée, suivie d'un accroissement de la perméabilité de leur paroi, entraînant une fuite plasmatique vers les espaces extra-cellulaires, et, au maximum, une diminution plus ou moins importante du volume plasmatique, qui est un des éléments du choc anaphylactique. Chez l'homme, l'injection d'histamine produit en outre une dilatation des vaisseaux cérébro-méningés et une hypertension du liquide céphalo-rachidien entraînant une céphalée caractéristique.

A ces effets vaso-dilatateurs s'associent des effets vaso-constric-

teurs dans certains territoires ; chez le *chien*, l'histamine provoque une vaso-constriction sus-hépatique qui entraîne une hypotension artérielle, par contre chez le *lapin*, l'hypotension artérielle périphérique est secondaire à une vaso-constriction des vaisseaux pulmonaires.

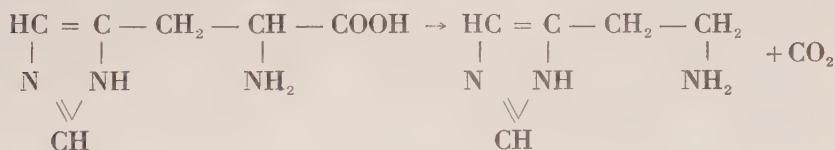
D'autre part, l'histamine fait fortement contracter les muscles lisses du *cobaye*, muscles intestinaux, utérin, et surtout bronchiques. Les aérosols d'histamine provoquent un bronchospasme qui peut entraîner la mort de l'animal en cas d'exposition trop prolongée.

En outre, l'histamine est un stimulant de la sécrétion gastrique.

La perfusion *intra-veineuse* d'histamine est particulièrement toxique pour la plupart des mammifères, mais *l'organe de choc* varie selon l'espèce : la mort survient par bronchospasme asphyxiant chez le cobaye, par insuffisance ventriculaire droite aiguë chez le lapin, par collapsus vasculaire généralisé chez le chien ; souris et rat sont relativement résistants à l'histamine.

L'histamine est présente à l'état normal dans la plupart des tissus de l'organisme. Pendant longtemps, on a pensé que sa source principale était la dégradation de *l'histidine* sous l'influence des bactéries intestinales, conception qui concordait mal avec ce qu'on savait sur son absorption par la muqueuse intestinale.

En fait, depuis 1936, les travaux de Werle, puis de Holtz et Heise ont montré in vitro que l'histamine pouvait être formée à partir de l'histidine sous l'influence d'une histidine-décarboxylase présente dans la plupart des tissus.



En 1952, ces faits ont été confirmés in vivo par les expériences de Schayer qui au moyen d'histidine marquée au C¹⁴ sur le noyau imidazolique établissait la réalité de la décarboxylation in vivo (142). Schayer a pu également montrer in vitro et in vivo que l'activité de l'histidine-décarboxylase de la plupart des tissus était diminuée par les hormones cortico-surrénales, à l'exception de la décarboxylase de la muqueuse gastrique, qui voit son activité exagérée (143).

L'histamine ainsi produite est stockée dans les cellules sous forme d'un précurseur biologiquement inactif, dont les différents tissus contiennent une quantité extrêmement variable. D'après B. N. Halpern, la plus grande masse d'histamine se trouve dans

la peau, la musculature striée et le tube digestif ; le système nerveux central n'en contenant que des quantités infimes. Certaines cellules, tels les *mastocytes* ont une teneur particulièrement élevée en histamine, et il semble que la teneur en histamine d'un tissu donné soit proportionnelle au nombre de ces cellules. Il n'est pourtant pas exclu que des cellules d'un autre type soient riches en cette base azotée. On sait très peu de choses sur ce précurseur inactif à partir duquel l'histamine serait libérée, mais il pourrait s'agir d'une combinaison avec une substance acide, probablement l'héparine dans le cas des mastocytes. Pour certains auteurs (Copenhager, Nagler et Goth, Hager) ce complexe se trouverait au niveau des mitochondries, comme le font supposer des essais d'ultracentrifugation fractionnée. L'histamine pourrait alors être unie à l'acide ribonucléique.

Lorsque le taux d'histamine dans un organisme augmente, que ce soit par suite d'un conflit antigène-anticorps ou par action d'un libérateur d'histamine, ou encore par injection d'histamine exogène, un mécanisme de détoxication entre en jeu, qui, au moins chez le sujet normal, rend très fugace les effets de l'histamine. Les recherches sur le mécanisme de détoxication sont actuellement poursuivies dans deux voies :

- Destruction enzymatique de l'histamine.
- Liaison avec des protéines sériques.

Destruction enzymatique de l'histamine :

Cette destruction, déjà entrevue par Dale et Laidlaw en 1910 lors de leurs expériences de perfusion de foie par l'histamine, a été confirmée par la découverte par Best d'une *histaminase*, présente dans un extrait acétonique de rein de porc. Par la suite, Mac Henry et Gavin montrèrent que l'histaminase agissait par *désamination oxydative*, aboutissant à la formation d'imidazolacétaldéhyde, ultérieurement transformé en acide imidazolacétique.

L'histaminase est d'ailleurs capable de désaminer, outre l'histamine, certaines diamines, comme l'a montré Zeller, qui propose d'appeler cette enzyme *diamino-oxydase*. Il est possible au moyen de l'alpha-amino-guanidine ou sous l'effet de l'hypothermie de diminuer considérablement l'activité de la diamino-oxydase, et d'obtenir une histaminémie beaucoup plus prolongée que chez les sujets témoins.

Inactivation par les protéines :

A côté de la destruction enzymatique, semble exister une autre voie d'inactivation de l'histamine mettant en jeu les protéines tissulaires ou plasmatiques. Rose et Brown en 1938 mirent en évi-

dence chez le rat une fixation importante d'histamine par le rein (138). D'autre part, deux séries de travaux français ont montré le rôle des protéines sériques dans la réduction des effets biologiques de l'histamine.

Depuis 1947, R. Benda a montré que certains sérums humains injectés au cobaye sont capables de le *protéger contre l'action d'un aérosol d'histamine* dont la durée excède de dix minutes celle que pouvait précédemment supporter le même cobaye non préparé. L'hypothèse d'un rôle particulier revenant aux gamma-globulines avait été soulevée par R. Benda dans ses premiers travaux (9). Cet auteur estime actuellement que les gamma-globulines ne sont certainement pas seules en cause, en se basant sur le peu de différence des profils électrophorétiques des sérums protecteurs et non protecteurs, et l'histamino-protection incomplète des gamma-globulines standard chez le cobaye. De son côté, B. N. Halpern (63) n'a pas obtenu de protection du cobaye contre le bronchospasme histaminique en utilisant les gamma-globulines seules.

Sous le nom de *pouvoir histaminopexique*, J. L. Parrot a décrit en 1952 (112) la propriété que possèdent certaines humeurs de fixer in vitro une fraction de l'histamine qui leur est ajoutée. Ce pouvoir est mis en évidence par la technique pharmacodynamique utilisant l'iléon isolé du cobaye en survie dans une solution de Tyrode non glucosée: l'intensité des contractions provoquées par une dose fixe d'histamine est comparée à l'intensité des contractions produites par la même dose d'histamine en présence du sérum ou du plasma à étudier. Le sérum d'un sujet normal non allergique entraîne une diminution de $32 \% \pm 8$ de l'activité histaminique ; cette valeur est la moyenne de 51 déterminations (120).

Pour J. L. Parrot, ces faits sont en rapport avec la captation de l'histamine par les protéines sériques qui l'inactivent. Les molécules histamino-pexiques appartiendraient essentiellement aux gamma-globulines, (plasmapexine) ; le potassium posséderait un pouvoir inhibiteur sur l'histaminopexie (121). Chez le nourrisson, la négativité fréquente du pouvoir histaminopexique dans les premiers mois de la vie s'expliquerait par les variations physiologiques du taux des gamma-globulines (163).

Au total, si dégradation enzymatique et fixation protéique de l'histamine semblent s'opposer, peut-être y a-t-il une association de ces deux processus agissant concurremment ou plutôt successivement.

L'*élimination de l'histamine* se fait dans les urines, il est cependant impossible de retrouver des quantités importantes de ce corps à l'état non modifié, même lors d'administration de fortes doses de libérateurs d'histamine ; ce sont en effet des acides imidazolacétique, et méthylimidazolacétique qui sont éliminés. Cependant, le traitement préalable par l'alpha-amino-guanidine permet de re-

cueillir des quantités importantes d'histamine, qui peut être libre ou conjuguée (62).

Les arguments sont nombreux qui établissent un lien entre la libération d'histamine et les phénomènes observés au cours des manifestations allergiques.

— Durant le *choc anaphylactique*, le taux d'histaminémie augmente considérablement, et, chez le lapin, la sévérité du choc est fonction de l'histaminémie.

— La perfusion par un antigène d'un organe isolé (poumon de cobaye) provenant d'un animal sensibilisé à ce même antigène, entraîne la libération d'histamine comme l'a montré R. Bartosch dès 1932.

— Lors des expériences d'*anaphylaxie in vitro* selon la technique de Schultz et Dale, de l'histamine est également libérée.

Ces faits observés dans l'anaphylaxie expérimentale chez l'animal peuvent également être retrouvés chez l'homme, comme l'ont montré H. O. Schild et coll. (141). Utilisant des muscles bronchiques et du tissu pulmonaire provenant d'un asthmatique pneumonectomisé pour bronchectasie, ces auteurs ont mis en évidence, *in vitro*, la libération d'histamine caractérisable par des méthodes biologiques, lorsque la préparation était additionnée de l'antigène spécifique. Il est même possible d'obtenir une libération d'histamine à partir de cellules ou de fragments tissulaires provenant d'animaux sensibilisés ou de sujets allergiques. Ainsi, *in vitro*, le sang frais d'un sujet allergique ayant un rhume des foins à l'ambrosie libère de l'histamine à partir des éléments figurés du sang lors de l'addition au plasma de l'antigène correspondant ; le sérum d'un sujet allergique est susceptible de transférer passivement cette propriété à un sang normal (106).

Au niveau de la peau, les observations de Fiessinger et Gajdos (49) ont montré que l'introduction par *ionisation* de quantités identiques d'histamine déterminait chez un sujet atteint d'urticaire récidivante une réaction considérablement plus intense que chez un malade non allergique, témoignant ainsi d'une hypersensibilité à l'histamine.

— Les *antihistaminiques* sont efficaces sur les allergies cliniques donnant une réaction cutanée immédiate, et notamment dans le rhume des foins, l'urticaire, l'œdème de Quincke. Expérimentalement, ils ont un effet protecteur.

Les nombreuses études récentes faites sur les *libérateurs d'histamine* ont apporté des arguments supplémentaires. Il existe un très grand nombre de ces corps, certains ayant une constitution macromoléculaire (par exemple polyvinyl-pyrrolidone, Tween 20), d'autres un poids moléculaire faible, et une formule appartenant à des groupes très divers (1935 L, 48/80) ; chaque espèce a une sensi-

bilité particulière à certains de ces corps, et peut être résistant à d'autres.

L'injection de libérateurs d'histamine reproduit des symptômes allergiques chez l'homme et une réaction anaphylactoïde chez l'animal.

En *injection intra-dermique*, le 1935 L ou le 48/80 entraîne douleur, prurit puis triade de Lewis ; la lymphe efférente est riche en histamine libre. Un traitement préalable par antihistaminique prévient les manifestations locales.

En *injections intra-veineuses*, le 1935 L provoque un syndrome caractéristique fait de chaleur et picotement du visage, érythème de la face et du cou, et si la décharge histaminique est importante, atteinte du thorax et de l'abdomen, tachycardie, hypotension, vomissements acides, ténésme. Après dix minutes, la réaction générale s'estompe, mais apparaissent des papules urticariennes de taille variable sur le cou, les épaules, les bras, le visage est tuméfié, ainsi que la partie supérieure du thorax, les cuisses, l'abdomen. A l'échelon cellulaire, les libérateurs d'histamine entraînent la disparition des granulations contenues dans les mastocytes, ce qui traduirait la rupture des liaisons histamine-héparine ; en fait l'ignorance de la nature exacte du précurseur insoluble de l'histamine rend aléatoire les hypothèses sur le mode d'action des substances histaminolibératrices.

Pour R. W. Schayer (144) l'injection de 48/80 chez le rat aurait notamment pour effet d'entraîner une élévation notable mais différée de l'activité de l'histidine-décarboxylase, qui serait due à la formation de mastocytes particulièrement aptes à synthétiser l'histamine.

Il existe cependant certainement un point commun entre l'action de ces corps et la réaction antigène-anticorps. Dans le cas de l'allergie clinique, ce lien ressort du fait que chez les sujets allergiques, l'injection d'un libérateur d'histamine tel que le 1935 L provoque la réponse habituelle, soit asthme, soit urticaire, et que l'état réfractaire au libérateur d'histamine est parallèle à l'amélioration clinique.

2. — Méthodes de détection du terrain allergique.

Le rôle de l'histamine dans les manifestations d'hypersensibilité allergique étant bien établi, différents auteurs ont tenté de mettre en évidence des anomalies du métabolisme de l'histamine qui permettraient de différencier cliniquement les sujets normaux et les sujets susceptibles de présenter des affections allergiques ; les travaux français se sont surtout attachés au rôle des protéines sériques dans l'inactivation de l'histamine.

R. Benda utilise le *test d'histamino-protection du cobaye* pour

différencier les sérums normaux et les sérums d'asthmatiques (10). Il estime actuellement (11) que ce test permet le classement des sérums en trois catégories :

— 1) *les sérums véritablement protecteurs*, répondant à une résistance antihistaminique naturelle. Ces sérums sont rares, et contrairement aux premières conceptions de l'auteur (9) ne sont pas l'apanage de tout sujet dit normal ; ces sérums spontanément protecteurs n'appartiennent qu'à 8 ou 10 % seulement des sujets normaux.

— 2) à l'opposé, *les sérums totalement inactifs* des asthmatiques en poussée (également des migraineux, des urticariens, des eczémateux).

— 3) entre ces deux extrêmes toute une série de faits intermédiaires englobent des sérums médiocrement ou *faiblement protecteurs* (ou seulement capables d'une ébauche de protection). Tels seraient les sérums de certains sujets dyspnéiques, bronchiteux chroniques, emphysémateux, n'ayant pas ou n'ayant plus de crise d'asthme authentique ; tels également les sérums d'un nombre important d'individus qui en apparence bien portants seraient pourtant en « puissance d'asthme », et sous l'influence de circonstances favorisantes révéleraient brusquement leur prédisposition.

En conclusion pour reprendre les termes de R. Benda lui-même, « le test de protection permet » :

1. — de définir le terrain « asthmogène » par la disparition, plus ou moins complète suivant le cas, de la propriété que possèdent, spontanément, certains sérums humains privilégiés de conférer au cobaye une véritable protection à l'égard de l'histamine.

Cet élément sérieuse, sans avoir la prétention de résoudre à lui seul un problème aussi complexe que celui du terrain, a au moins le mérite, à nos yeux, d'être fondé sur « un fait concret, d'ordre strictement biochimique, contrôlable sur l'animal d'expérience et indépendant de tout apport subjectif ».

2. — d'estimer la fréquence de ce terrain « beaucoup plus répandu qu'on ne le croit communément ». Il est bien évident que l'action d'un allergène ne se conçoit que dans la mesure où il existe un terrain apte à subir son influence : mais réciproquement, faute de pratiquer l'épreuve biologique indispensable, en l'espèce le test de protection, un terrain asthmogène « latent » peut rester indéfiniment ignoré. Le terrain asthmogène est d'ailleurs d'autant plus étendu qu'il n'est pas limité à l'asthme, mais commun à des états morbides très variés, eczémas, urticaire, migraines, diverses catégories de rhumatismes, ulcus digestifs, etc...

3. — de contrôler les résultats thérapeutiques d'un traitement quel qu'il soit par l'apparition (ou la réapparition), dans le sérum du malade, des propriétés anti-histaminiques qui en totalité ou

en partie lui faisaient auparavant défaut : la confrontation des données cliniques et biologiques permettant d'éliminer le facteur psychothérapique est un moyen d'appréciation particulièrement précieux chez des malades aussi suggestibles que les asthmatiques.

4. — de déceler les sérums à pouvoir hautement protecteur destinés au traitement de l'asthme et autres syndromes allergiques.

Pour J. L. Parrot, un *pouvoir histaminopexique* de 30 % se rencontre de façon pratiquement constante dans le plasma ou le sérum du sujet normal. A l'opposé l'absence d'histaminopexie est une caractéristique sérologique qui coïncide avec la notion clinique de terrain allergique. Sur un millier de malades allergiques étudiés par Parrot et Mlle Laborde l'histaminopexie était nulle dans 97 % des cas environ (120).

Une importante série de malades de dermatologie (699 sujets) a été étudiée par Cl. Huriez et coll. (70). Sur 394 dermatoses d'origine allergique certaine, 290 (soit 74 %) avaient un P.H.P. nettement abaissé entre 0 et 15 %, les 26 % restant avaient des P.H.P. sensiblement normaux.

Dans certains cas l'absence d'histaminopexie plasmatique est *permanente*. Le plasma reste alors dépourvu de P.H.P., que le malade soit ou non en période de crise, et cette caractéristique préexisterait vraisemblablement à toute manifestation clinique.

Il semble en outre que cette absence de P.H.P. soit un caractère génétique capable de se transmettre au sein des familles d'allergiques, avec possibilité de porteurs sains, comme l'ont vu Parrot et Sclafer, et comme le confirment les déterminations du P.H.P. faites par C. Huriez sur 80 parents d'allergiques. Dans l'asthme et le rhume des foies, sur 79 cas, tous les malades étudiés par Parrot avaient un P.H.P. nul, à l'exception de 3 qui présentaient des valeurs très faibles. Jeune et coll. ont noté une histaminopexie nulle dix fois sur 12 asthmes. Dans l'urticaire et l'œdème de Quincke, 20 cas étudiés par Parrot avaient une histaminopexie constamment nulle. J. Pellerat et coll., P. Wodniansky sur respectivement six et onze cas trouvent toujours des valeurs faibles ou nulles. Huriez enfin sur 64 urticaires, trouve 58 valeurs inférieures à 15 % dont 48 nulles. De même, sur 7 œdèmes de Quincke, un seul atteignant 10 %. Dans 11 cas de migraine, Parrot a trouvé 10 P.H.P. nuls.

Dans d'autres cas, l'histaminopexie ne disparaît qu'à l'occasion de la lésion.

Dans l'eczéma, sur 247 observations réunies par différents auteurs et colligées par Parrot, 214 avaient un P.H.P. nul ou très abaissé au moment des poussées. Dans la majorité des cas, les améliorations cliniques et l'élévation du pouvoir histaminopexique se développent simultanément sans toutefois qu'il y ait de correspon-

dance exacte entre le degré de l'amélioration et l'augmentation du pouvoir histaminopexique. Pour Parrot et Sidi, les groupes de malades souffrant d'eczéma diathésique ou d'eczéma par contact donnent des résultats analogues (119). Les résultats de Huriez sur 184 eczémas par contact ou diathésiques sont assez différents : si 83 eczémas constitutionnels donnent 77 P.H.P. nuls, 64 eczémas par contact sur 101 ont des P.H.P. supérieurs à 10 (70). Dans les eczémas divers, microbiens, mycosiques ou autres, le P.H.P. n'est annulé que dans 31 % des 126 cas. Des valeurs abaissées du P.H.P. dans la maladie de Dühring sont pour Huriez un argument en faveur de la nature allergique de cette affection, alors que des valeurs presque normales sont trouvées dans le pemphigus.

D'autres travaux ont montré la baisse du P.H.P. dans la rectocolite hémorragique et dans les ulcères gastro-duodénaux (J. L. Parrot et Ch. Debray) (116, 123), dans le rhumatisme articulaire aigu (J. L. Parrot et P. Mozziconacci) (118), dans le purpura allergique (J. L. Parrot et Jean Bernard).

Cette absence d'histaminopexie dans le plasma des allergiques est due, pour Parrot, à une différence de nature des protéines et plus spécialement des gamma-globulines. Il faut noter que pour cet auteur, le sérum du sujet allergique ne serait pas dépourvu de molécule histaminopexique, mais qu'un certain P.H.P. pourrait apparaître après dialyse prolongée. Au total, pour les auteurs dont nous venons de rapporter les travaux, la détermination du pouvoir histaminopexique permet, si l'on rencontre de façon constante une annulation du P.H.P., de prendre en considération la nature allergique de la maladie. Huriez précise que l'effondrement du P.H.P. n'est net que dans les allergies humorales, alors que les résultats sont plus difficilement interprétables en cas d'allergie différée.

Certaines critiques ont été faites à la méthode de détermination du pouvoir histaminopexique. De toute manière, il s'agit d'une méthode biologique, donc susceptible de variations importantes suivant les conditions expérimentales. Ceci pourrait expliquer les résultats discordants de R. Benda (13) et de A. Cruchaud (36).

3. — *Les autres médiateurs.*

De nombreux faits prouvent que malgré un rôle prédominant, l'histamine n'est pas le seul médiateur chimique mis en jeu dans les réactions d'hypersensibilité. Cliniquement, on connaît bien l'absence d'efficacité des antihistaminiques sur de nombreuses allergies, notamment respiratoires, encore que l'on puisse invoquer à ce propos une insuffisance de concentration du médicament dans l'organe de choc.

Expérimentalement toutefois, les antihistaminiques sont eux-mêmes capables d'inhiber complètement la contraction de bron-

chioles d'asthmatiques mises en présence de l'antigène spécifique (141).

D'autre part on sait qu'un fragment de muscle lisse sensibilisé peut être excité par l'addition répétée d'histamine, mais qu'à un certain moment, une nouvelle addition d'histamine ne provoque plus de contraction, alors qu'une contraction intense se produit par addition d'antigène.

Plusieurs substances ont été incriminées comme médiateur. L'importance de leur rôle varie beaucoup d'une espèce à l'autre.

La sérotonine (5-hydroxytryptamine) ne semble pas jouer un rôle important dans les phénomènes allergiques chez l'homme. Un aérosol de cette substance produit peu d'effet (67), de même que l'injection intra-dermique qui entraîne plutôt une vaso-constriction (134).

Chez le cobaye, on n'a pas pu mettre en évidence de sérotonine dans les perfusats de poumon sensibilisé après action de l'antigène.

Chez le rat et la souris, au contraire, la sérotonine semble être un médiateur important. La production de l'anaphylaxie chez le rat provoque des lésions des mastocytes et la libération d'histamine. Comme la sérotonine est aussi libérée par les mastocytes de la peau du rat, il y a sans doute participation de cette substance dans la production des symptômes. Cependant, Inderbitzin et Craps (72) ont montré que l'œdème produit par anaphylaxie cutanée passive chez le rat n'était pas diminué par de fortes doses d'antihistaminiques et d'antisérotonine. A l'opposé, les antagonistes de la sérotonine bloquent la réaction de l'utérus de souris sensibilisé (50). Au total, il semble que la sérotonine joue bien un rôle dans l'anaphylaxie du rat, mais concurremment avec d'autres substances.

Sous le nom de *bradykinine*, M. Rocha E. Silva a décrit un polypeptide obtenu par digestion trypsique partielle des bêta-globulines (137). Des produits d'action comparable, les *plasma-kinines*, peuvent être obtenus à partir du plasma soumis à différentes enzymes ou même au simple contact de verre. Ces substances sont capables d'entraîner contraction de la musculature lisse, hypotension et augmentation de la perméabilité capillaire chez le cobaye et le lapin.

Un corps à propriété analogue a pu être mis en évidence à des taux faibles dans le sang des chiens soumis à un choc anaphylactique. Par contre, des poumons isolés d'homme ou de cobaye sensibilisés, perfusés avec l'antigène spécifique, n'ont pas libéré de bradykinine. Il reste cependant possible que, in vitro, une substance trypsique soit libérée au niveau de la peau ou du poumon, organes particulièrement riches en protéines, qui pourraient être activée par le résultat du conflit antigène-anticorps.

La « *Slow reacting substance* » (SRS-A) a été particulièrement étudiée par W. E. Brocklehurst (20). On la trouve dans le liquide

de perfusion de poumon sensibilisé traité par l'antigène spécifique, et elle se définit aussi par sa propriété de faire contracter l'iléon de cobaye en présence de fortes concentrations d'antihistaminiques. Elle semble provenir du tissu pulmonaire lui-même, sous l'influence du conflit antigène-anticorps. Particulièrement caractéristiques sont la lenteur de son apparition (trente minutes après le début du choc anaphylactique) et la longue durée de son action ; ces données contrastent avec l'apparition rapide et le caractère transitoire de la libération d'histamine, et laissent supposer que le SRS-A joue un rôle important dans les asthmes humains réagissant mal aux antihistaminiques et notamment dans l'état de mal asthmatique. Il est à noter que, *in vitro*, seules les bronches humaines réagissent de façon significative à la SRS-A, alors que les muscles bronchiques de chat, chien, lapin ou cobaye restent insensibles.

L'héparine est vraisemblablement libérée en quantités importantes chaque fois que l'histamine est mise en liberté par la cellule au cours du choc anaphylactique. Chez certaines espèces, le chien notamment, l'allongement du temps de coagulation est un trait caractéristique de l'anaphylaxie. Cette libération d'héparine semble surtout prévenir la coagulation extra-vasculaire des protéines transsudées par les capillaires, ainsi que l'agglutination des éléments figurés du sang contre les lésions de l'endothélium vasculaire.

Le rôle de l'acétylcholine reste discuté. Pour Danielopolu (38) c'est elle qui déclencherait la libération de l'histamine. Cette opinion est combattue par W.E. Brocklehurst (20) qui n'a jamais trouvé de quantités notables d'acétylcholine dans ses expériences d'anaphylaxie *in vitro* sur le poumon.

Pour R. Tiffeneau, l'hypersensibilité du poumon à l'acétylcholine serait caractéristique de l'asthme. Chez l'asthmatique l'administration d'acétylcholine produit un effet ventilatoire dyspnéisant par stimulation acétylcholinique directe des effecteurs pulmonaires (muscles lisses, glandes). Cette stimulation ne produit un effet ventilatoire que si ces effecteurs sont anormalement excitables : c'est le cas chez l'asthmatique (159). La sensibilité accrue des effecteurs se mesure par le seuil d'excitabilité qui s'exprime par la dose liminaire d'acétylcholine capable de produire un effet ventilatoire tangible, s'inscrivant facilement lors de la détermination du V.E.M.S.

Pour certains auteurs (A.D. Spielman, J.G. Hopkins) (156) l'acétylcholine serait libérée par le système nerveux central lors des réaction dites d'allergie physique. En fait, ces réactions à la chaleur, au froid, à l'effort ne semblent absolument pas sous la dépendance d'un conflit antigène-anticorps, et, par là même, sortent du cadre de l'allergie (75).

D) *Participation enzymatique.*

S'il n'est plus contesté que le mécanisme de l'allergie implique d'une part un conflit *antigène-anticorps* et d'autre part la libération d'un médiateur chimique le plus souvent identifié à l'histamine, le lien entre ces deux phénomènes est encore mal connu ; certains faits expérimentaux sont en faveur d'un mécanisme enzymatique.

Déjà en 1909, Friedberger ayant fait incuber en présence de sérum frais de cobaye un précipité antigène-anticorps, puis ayant centrifugé le précipité et injecté le surnageant à un cobaye normal avait déclenché un choc reproduisant les symptômes de l'anaphylaxie.

Il imaginait la formation in vitro d'une *anaphylatoxine* libérée à partir d'un précurseur contenu dans le sérum frais par le complexe antigène-anticorps en présence de complément, ce dernier jouant le rôle d'une enzyme protéolytique.

La spécificité de ce phénomène était cependant combattue par Bordet qui montrait que la libération d'anaphylatoxine par le sérum frais était possible en présence de gélose, de kaolin aussi bien que par action du complexe antigène-anticorps.

D'autre part, cette théorie humorale de l'anaphylaxie a été critiquée par Dale, car le contact direct de l'antigène avec un fragment de muscle lisse sensibilisé privé de sang suffit pour provoquer une forte contraction suivie de désensibilisation. Cet effet étant interprété comme la libération d'histamine cellulaire sous l'influence du conflit entre l'antigène et l'anticorps fixé dans les cellules. Ceci concentrait l'attention sur le rôle de l'histamine dans les manifestations d'hypersensibilité et donnait du poids à la théorie cellulaire de l'anaphylaxie.

En 1939 cependant Rocha E Silva montre que la trypsine injectée par voie intra-veineuse provoque un choc anaphylactique. Par analogie, la libération des médiateurs de l'anaphylaxie, histamine, sérotonine, héparine, SRS-A présents sous forme inactivée dans les cellules ou le sang des sujets, se ferait par l'intermédiaire d'une enzyme protéolytique qui serait activée par le conflit antigène-anticorps.

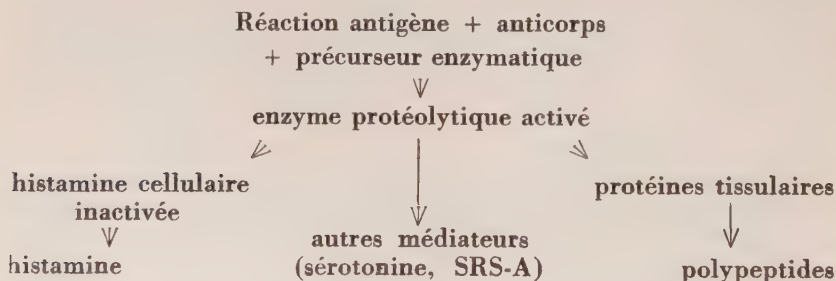
La corrélation étroite entre l'accroissement de l'activité protéolytique du poumon de cobaye isolé et la libération d'histamine, a été prouvée par Ungar mais il n'est pas prouvé que l'enzyme mise en évidence soit la cause et non la conséquence du choc anaphylactique.

La preuve d'une libération d'histamine par action d'une enzyme protéolytique a été apportée par M. Rocha E Silva et S.O. Andrade qui ont montré que la papaïne libérait in vitro de l'histamine à partir des plaquettes du lapin. L'action de la température, du pH, des différents ions ou inhibiteurs sur la libération d'histamine lors

de la réaction de Schultz-Dale est également en faveur d'une réaction enzymatique, notamment, l'abaissement de la température réduit fortement la quantité d'histamine libérée.

La nature de l'enzyme en cause n'a cependant pas pu être précisée. Pour Ungar (161) il s'agirait d'un système fibrinolytique. Pour H.O. Schild, il existe entre la réaction anaphylactique et l'action du complément sérique de grandes similitudes portant sur les inhibiteurs et les facteurs influençant la réaction. Le rôle du complément a donc pu être de nouveau envisagé ; cependant, si les expériences d'O. Bier de décomplémentation *in vivo* ont bien fait disparaître la possibilité de faire apparaître une anaphylaxie cutanée passive, le rétablissement d'un taux normal de complément sérique n'a pas permis de faire réapparaître la sensibilisation.

Malgré des obscurités persistantes, il est donc vraisemblable qu'une enzyme protéolytique joue un rôle dans la libération de l'histamine contenue à l'état inactif dans les cellules des organes de choc, notamment les mastocytes. Cette enzyme ou une autre du même type serait également responsable de la mise en circulation des substances polypeptidiques type bradykinine qui joueraient un rôle important dans les phénomènes inflammatoires au niveau des lésions d'anaphylaxie cutanée. Un schéma très simplifié du mécanisme possible des réactions d'hypersensibilité anaphylactique et allergique pourrait donc être le suivant :



CHAPITRE III

Hypersensibilité Allergique

Différée

A) L'hypersensibilité allergique différée.

Les divers types de sensibilisation de groupe de l'allergie différée se divisent en *allergie bactérienne* dont le type est la réaction tuberculinique et en *allergie par contact*, consécutive au contact de la peau avec certaines substances sensibilisantes (des injections profondes ne provoquent que rarement la sensibilisation).

Les manifestations de sensibilisation par contact permettent d'opposer l'*intolérance individuelle* réaction allergique, apparemment imprévisible, « inhérente au comportement propre de chaque individu », aux *réactions allergiques collectives* qui, elles sont prévisibles, car se réalisant chez l'immense majorité des sujets sous l'influence du bacille de Koch, ou d'un autre agent bactérien (A. Tzanck).

L'allergie différée est caractérisée :

1°) « par l'intervalle libre prolongé, de 24 à 72 heures entre la pénétration nouvelle de l'antigène et le début des perturbations ;

2°) par la progressivité et la persistance durant plusieurs jours des perturbations ;

3°) par l'absence d'anticorps circulants démontrables (allergie tissulaire par anticorps exclusivement fixés) ;

4°) par l'atteinte possible de n'importe quel tissu de l'organisme (s'opposant à la localisation réactionnelle sur muscles lisses, vaisseaux sanguins et collagène de l'allergie immédiate) ;

5°) par l'absence habituelle de spécificité antigénique étroite ; la sensibilisation tissulaire est bien souvent une allergie de groupe chimique, avec sensibilisation croisée portant sur tout un ensemble de substances à noyau commun.

L'allergie bactérienne de type tuberculinique se développe en

présence de bacilles de Koch vivants dans les tissus ; la sensibilisation n'est pas provoquée par l'injection de *tuberculine* à moins qu'elle ne soit combinée à des adjuvants qui produisent une réaction inflammatoire au lieu de l'injection (la tuberculine se comporte donc comme un antigène incomplet ou haptène).

L'injection intra-dermique de la seule tuberculine à un cobaye tuberculeux produit une réaction cutanée, qui apparaît en quelques heures et atteint un maximum en 24 à 48 heures (alors qu'aucune réaction n'apparaît chez le cobaye non tuberculisé).

La sensibilisation tuberculinique peut être généralisée, mais il n'y a pas d'organes de choc spécial. La réaction locale à l'injection d'antigène peut s'obtenir dans tout tissu, y compris la cornée (qui ne participe pas aux réactions d'allergie précoce puisqu'elle n'est pas vascularisée).

Si l'antigène responsable de l'allergie tuberculinique est un lipopolysaccharide extrait du bacille de Koch, si les antigènes responsables de maladies tréponémiques ou fongiques, bactériennes ou virales sont complexes, les substances provoquant un eczéma par contact sont souvent des corps chimiques de faible poids moléculaire qui se combinent avec les protéines tissulaires en jouant le rôle d'haptènes comme l'a montré Landsteiner.

Ainsi, d'après Eisen et Belman, les dinitrophénols allergiques se combinent dans l'épiderme à une protéine, probablement à la kératine, grâce aux groupements sulfhydryles, chez le cobaye et l'homme. Certaines de ces substances se combinent même in vitro avec certaines protéines telles que la kératine. S. Raffel (133), ayant pu obtenir une réaction allergique différée en injectant dans le péritoine du cobaye de l'ovalbumine mêlée à un extrait de bacille de Koch, estime de son côté que la liaison des antigènes se ferait plutôt avec les polysaccharides.

Une étude particulièrement détaillée de la nature chimique des antigènes et de leur activité immunochimique a été faite à propos d'eczémas de contact, à la sève de certaines plantes de genre *Rhus* de la famille de *Anacardiaceae*, eczémas particulièrement graves et sévères aux Etats-Unis, et a mis en évidence la liaison entre les détails de la structure moléculaire et le pouvoir sensibilisant (39, 81). De la même façon l'allergie à la paraphénylènediamine, à la procaine et aux sulfamides est due aux groupements amine en position *para* sur le noyau benzénique et englobe même l'allergie aux phénothiazines.

Dans ces cas de sensibilisation allergique par contact, le rôle du terrain individuel apparaît bien moindre que dans les manifestations allergiques du type asthme-rhume des foins. Ainsi, F.C. Knowless et coll. (82) n'ont pas trouvé une proportion plus élevée de sensibilisation au *Rhus toxicodendron* chez les sujets ayant des antécédents atopiques que chez les autres.

B) *Lésions histologiques.*

Les différents types d'hypersensibilité différée présentent des *lésions histologiques* qui, malgré leur diversité, présentent un certain nombre d'éléments communs.

Une *accumulation périveineuse* très intense d'éléments mononucléés est particulièrement caractéristique, localisée dans le derme dans la réaction à la tuberculine, dans le derme superficiel et l'épiderme dans l'eczéma de contact. Les expériences avec des cellules marquées ont montré qu'elles proviennent du courant circulatoire, et que leur accumulation semble secondaire à la présence de l'antigène. Dans certains phénomènes qu'on peut rapprocher de l'hypersensibilité différée (rejet de greffes, thyroïdites de Hashimoto) cette invasion cellulaire aboutit à la destruction.

Ailleurs, s'associent des lésions vasculaires avec altération fibrinoïde de la paroi aboutissant à des lésions nécrotiques. L'importance de cette nécrose est caractéristique de la réaction à la tuberculine. Longtemps considérée comme primitive et entraînant une infiltration cellulaire secondaire, elle semble aujourd'hui d'origine ischémique et secondaire aux lésions vasculaires.

B) *Physiopathologie de l'allergie différée.*

Transfert passif de l'hypersensibilité différée.

Une des caractéristiques fondamentales de l'allergie différée est l'impossibilité d'en opérer le transfert passif à un sujet neuf au moyen de *sérum de sujet sensibilisé*. Parallèlement il est impossible de mettre en évidence par quelque méthode que ce soit des anticorps circulants. Lorsque ceux-ci peuvent être démontrés, ils sont dirigés contre un antigène différent de celui qui détermine la sensibilisation allergique : c'est ainsi que, dans la tuberculose, la réaction d'hémagglutination passive de Middlebrook et Dubos démontre des anticorps dirigés contre l'antigène polysaccharidique du B. de Koch, alors que l'antigène lipoprotéique est responsable de la sensibilisation allergique. On sait d'autre part que les sujets agammaglobulinémiques, héréditairement dépourvus du pouvoir de synthétiser les anticorps circulants, sont cependant capables d'acquérir une hypersensibilité de type tuberculinique ou eczéma de contact.

La sensibilisation différée peut cependant être transférée passivement à condition d'utiliser, non plus un sérum, mais des *cellules* provenant d'organismes sensibilisés ainsi que l'ont démontré Landsteiner et Chase (88).

Chez l'homme le transfert de la sensibilité à la tuberculine a pu être réalisé, comme chez l'animal en utilisant des *leucocytes* vivants prélevés dans le sang périphérique ou dans les organes lymphatiques. La sensibilité cutanée ainsi transmise ne se limite

pas à la région où les lymphocytes ont été injectés, mais se généralise à l'ensemble du revêtement cutané. Elle peut durer jusqu'à 3 mois, donc beaucoup plus longtemps que chez l'animal. Un caractère important de cette sensibilité est de pouvoir être également obtenue de façon constante au moyen de leucocytes tués, ou d'extraits leucocytaires obtenus par coagulation - réchauffement, ou ultra-sons (Lawrence) (90). Ce facteur de transmission semble particulièrement résistant aux agents dénaturants des protéines, notamment enzymes protéolytiques, desoxyribonucléase et ribonucléase.

Le transfert passif de sensibilité n'a pas été obtenu seulement pour la tuberculine, mais aussi pour les sensibilités retardées à des extraits streptococciques, à des antigènes viraux (vaccine, maladie des greffes du chat), à l'anatoxine diphtérique, ainsi qu'à des substances chimiques simples, pentadécylcathécol, dinitrochlorobenzène... Le transfert de la sensibilité entre organismes d'espèces différentes a rarement pu être réussi. Cependant, l'injection de lymphocytes humains a pu transférer au cobaye l'allergie tuberculinique (83).

Chez l'animal l'allergie tuberculinique peut être transférée d'un cobaye tuberculiné à un cobaye neuf au moyen d'injections de lymphocytes. Ceux-ci peuvent être obtenus dans un exsudat péritonéal suscité par injection de substances irritantes, ou à partir de ganglions, de rate, ou prélevés dans le canal thoracique. L'animal neuf acquiert ainsi la faculté de réagir à l'injection de tuberculine ; cette sensibilité passive ne dure que trois à cinq jours. Par la suite a pu être transmise de même la sensibilisation obtenue par application cutanée de chlorure de picryle, ce qui démontre notamment l'homogénéité du groupe de l'allergie différée puisque deux manifestations apparemment éloignées telles que eczéma par contact et sensibilisation tuberculinique peuvent être transmises par le même procédé.

Dans les expériences de transfert chez l'animal, il est en règle nécessaire d'utiliser des *lymphocytes vivants* ; on peut donc supposer que ces cellules immunologiquement compétentes continuent d'exercer leur fonction dans l'organisme de l'hôte. Cependant, il n'est pas exclu que le transfert des cellules réalise dans l'organisme de l'hôte un apport d'anticorps préexistant dans les cellules du donneur (103). Dans le cas particulier de la sensibilisation au chlorure de picryle, l'électrophorèse d'extraits de lymphocytes aurait permis de localiser la substance responsable de la sensibilisation passive dans une fraction à mobilité comparable à celle des alpha — 2 globulines (74).

Les *lymphocytes cultivés in vitro* conservent la propriété de réagir avec l'antigène auquel était sensibilisé l'organisme dont ils ont été extraits. C'est ainsi que la tuberculine exerce habituelle-

ment un effet cytotoxique sur les cultures de lymphocytes provenant de cobayes tuberculisés (Rich). Dans certaines circonstances on peut observer au contraire une stimulation de la culture avec apparition de mitoses (Waksman).

On connaît mal les médiateurs éventuellement libérés par la cellule sensibilisée lorsqu'elle est mise en contact avec l'antigène. Selon l'opinion classique, les médiateurs chimiques de l'allergie immédiate et notamment *l'histamine* ne joueraient aucun rôle dans la genèse des manifestations d'allergie différée (92), avec comme principaux arguments, la rapidité de la libération et de la diffusion de l'histamine dans la réaction immédiate contrastant avec la lenteur de la réaction différée et dans ce dernier cas, l'absence d'action préventive et curative des antihistaminiques. Les travaux récents de T. Inderbitzin (72), de J. P. Fisher et R. A. Cooke (51) incitent à réviser la conception du rôle de l'histamine dans l'allergie différée : l'inflammation locale, faite principalement de mononucléaires, se traduirait par une élévation locale d'histamine, atteignant 400 % et proportionnelle au degré d'hypersensibilité. Même si cette hypersensibilité est obtenue par transfert passif, apparaît cette élévation du taux d'histamine locale. Par contre, comme l'ont montré Fisher et Cooke, une simple dermite caustique par irritation primaire ne s'accompagne pas d'élévation du taux d'histamine locale.

Une explication possible du rôle de l'histamine dans les réactions allergiques différées est proposée par R. W. Schayer et O. H. Ganley (146) : l'augmentation du taux d'histamine locale serait due à une augmentation de l'activité de l'histidine-décarboxylase, entraînant la libération locale d'histamine de façon lente, mais à un rythme croissant. L'exposition prolongée des cellules à de l'histamine néoformée in situ, entraînerait la nécrose observée dans les réactions d'allergie différée.

C) *Rapports entre allergie immédiate et allergie différée.*

Manifestations cliniques, lésions anatomo-pathologiques, mécanismes physio-pathologiques, n'apparaissent donc pas analogues en cas d'allergie à réaction immédiate et d'allergie à réaction différée. Cependant certains liens existent indiscutablement et permettent de poser le problème des interférences entre ces deux variétés d'allergie.

Les deux types d'hypersensibilité allergique peuvent *coexister* chez un même animal pour un même allergène : le cobaye sensibilisé par application cutanée de dérivés de l'acide picrique acquiert une allergie locale de type différé, transmissible à un cobaye neuf par les lymphocytes contenus dans un exsudat péritonéal ; cependant, il est également possible d'obtenir un choc anaphylactique immédiat par injection intra-veineuse de l'allergène conjugué à une

protéine, sans faire disparaître la réactivité cutanée, ainsi que Chase l'a montré (25).

Cependant, B. Benaceraff et P. G. Gell ont pu dissocier les deux variétés de réactions allergiques en utilisant des *protéines conjuguées*, obtenues par fixation de groupements picryle, acétyle ou éthoxyméthylène-oxalazone sur des protéines diverses telles que gamma-globuline bovine, sérumalbumine humaine ou bovine, ovalbumine. La sensibilisation du cobaye avec de faibles quantités de tels antigènes conjugués entraîne une hypersensibilité allergique différée seulement pour la protéine et une hypersensibilité allergique immédiate avec réaction anaphylactique et phénomène d'Arthus uniquement pour l'haptène comme l'indiquent les essais faits avec l'haptène conjugué à une protéine différente. Le blocage du groupement hapténique par l'anticorps correspondant ne provoque plus d'allergie différée et réduit le titre en anticorps circulants (7). De plus, si la sensibilisation est faite avec des protéines dénaturées la réaction allergique différée a lieu aussi bien avec la protéine dénaturée qu'avec la protéine intacte correspondante. Ainsi l'allergie immédiate et l'allergie différée correspondraient à des groupements différents sur la molécule antigénique.

Du point de vue clinique, il y a des cas où une allergie de type précoce peut coexister avec un eczéma par contact ; c'est d'ailleurs une potentialité qui ne se manifeste que rarement cliniquement et qu'il ne faut pas confondre avec une manifestation de type différé. F. L. Horsfall jr. cite le cas d'une malade très sensible *au formol* par contact et qui réagissait immédiatement en donnant un papule ortiée après injection sous-cutanée de formol conjugué à une protéine, la réponse retardée typique ne survenant que secondairement. A. M. Klingman a rencontré en clinique un mélange de lésions eczémateuses et ortiées au cours d'eczémas graves au *Rhus toxicodendron*. Il pense que dans de tels cas existeraient des anticorps circulants à un taux suffisamment élevé pour entraîner une réaction urticarienne en même temps que l'eczéma.

La pénicilline est également capable de donner des accidents allergiques appartenant aux deux types, les uns de type immédiat (prurit, urticaire, choc anaphylactique), les autres à type de sensibilisation par contact (eczéma). La pénicilline agirait ici comme un haptène qui ne devient antigénique qu'après combinaison avec une protéine de l'organisme, respectivement sérique ou épidermique.

Au cours de l'eczéma allergique par contact expérimental, M. W. Chase (25) a noté également le mélange de réactions urticariennes et eczémateuses. C'est une démonstration de la coexistence des deux types d'allergie précoce et retardée au même endroit. La réponse eczémateuse typique domine naturellement aux points de contact, mais elle est entourée et souvent sous-tendue par un gonflement ortié considérable.

De son côté E. A. Kabat souligne le fait que la réaction allergique différée du cobaye n'est peut-être pas réellement une allergie différée, mais le stade initial d'un phénomène d'Arthus. En faveur de cette hypothèse joue la nature transitoire de la réaction qui est rapidement remplacée par un phénomène d'Arthus chez l'animal sensibilisé activement. La possibilité d'un anticorps circulant en quantité minime ne peut être infirmée d'après la seule négativité des réactions sériques, étant données leurs limites de sensibilité. Les constatations expérimentales de P. Gell et I. Hinde confirment cette hypothèse : le phénomène d'Arthus serait une réaction diphasique, comportant d'abord une hypersensibilité différée avec présence de cellules mononuclées puis secondairement seulement apparition d'anticorps circulants. La dissociation de ces deux composants peut être obtenue par les expériences de transfert passif. On a vu plus haut que certains auteurs comme Inderbitzin, Fisher et Cooke, Schayer estiment actuellement que, malgré ses modalités certainement très différentes, la libération d'histamine constitue un trait commun aux deux types d'allergie.

En conclusion, s'il est possible de décrire distinctement une réaction allergique immédiate et une réaction allergique différée, il est impossible d'opposer point par point ces deux réactions : chez un même sujet elles peuvent coexister.

TROISIÈME PARTIE

LA RÉACTION
DE SÉRO-AGGLUTINATION
A L'HISTAMINE SUR LATEX

A) Technique de la réaction

La technique originale de la réaction telle que nous l'avons mise au point est la suivante :

1°) *Préparation de la solution mère de latex :*

La suspension commerciale provenant de la Dow Chemical Company est composée de particules de 1,171 microns. Un cc du produit est mélangé à 10 cc d'eau distillée, puis filtré afin d'éliminer d'éventuels agglomérats apparus spontanément. Cette solution se conserve au réfrigérateur à + 4° C.

2°) *Le tampon borate contient :*

— chlorure de sodium	0,85 g
— solution de soude décinormale	5,90 cc
— solution d'acide borique décinormale	50 cc
— eau distillée qsp	100 cc

Le pH obtenu doit être de 8,2

3°) Pour préparer le réactif sensibilisé sont mélangés successivement : 1 cc de la suspension mère de latex, 5 cc de tampon borate et 0,5 cc d'une solution aqueuse de bichlorhydrate d'histamine à 2 p. mille. Après agitation manuelle pendant 5 minutes, laisser reposer 24 heures à la température du laboratoire.

4°) Le sérum à étudier est dilué au 1/10 dans le tampon borate, et ensuite par dédoublements successifs jusqu'à 1/2560, huit tubes sont donc utilisés pour chaque sérum.

5°) Dans chaque tube est versée dix gouttes normales de dilution de sérum et trois gouttes normales de réactif antigénique. Il y a lieu de prévoir pour chaque série de réaction un tube contenant dix gouttes de tampon et trois gouttes de latex sensibilisé, et qui servira de témoin de stabilité du latex. De plus nous ajoutons toujours une dilution au 1/40 de sérum connu comme négatif et positif. Après agitation manuelle, les tubes sont portés au bain-marie à 56° pendant deux heures, puis conservés à la température du laboratoire pendant 24 heures, enfin centrifugés à 2300 tours/minute pendant trois minutes.

6°) La lecture se fait au miroir concave. Dans les réactions négatives, le culot est étalé, à limites très floues, surmonté d'un liquide lactescent. L'agitation le remet facilement en suspension homogène où il est impossible de déceler une granulation. A l'op-

posé dans les réactions positives, le culot est plus ramassé, d'aspect un peu réticulé et à limites nettes ; le surnageant est clair ; une simple agitation montre les agglutinats blancs qui dans les cas les plus positifs flottent au sein d'un liquide complètement clarifié.

Sont considérées comme positives des réactions donnant une *agglutination franche* à un titre égal ou supérieur à 20 ; celles qui donnent à cette dilution une agglutination très fine avec surnageant trouble n'ont pas été retenues comme positives.

B) Sérums étudiés

200 sujets ont été étudiés au moyen de la réaction au latex-histamine. Le groupe des témoins normaux est constitué par 48 sujets venus pour examen pré-nuptial au dispensaire Brocq de l'Hôpital Saint-Louis, et qui ne présentaient aucun antécédent allergique manifeste ; un terrain allergique ne peut cependant être exclu dans certains cas.

Les dix nourrissons de moins d'un an, exempts de maladie allergique, étaient hospitalisés à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul (Service du Professeur Marcel Lelong).

Les 141 malades atteints d'affections allergiques et dermatologiques ont été observés au pavillon Brocq de l'hôpital Saint-Louis (Service du Professeur Félix-Pierre Merklen).

Ils se répartissent en 15 urticaires ou œdèmes de Quincke, 7 asthmes, 14 eczémas diathésiques, 15 eczémas de sensibilisation par contact, 15 eczémas microbiens, 25 dermo-épidermites, 7 érythèmes polymorphes et toxidermies, 29 psoriasis, 5 « collagénoses » et 2 maladies de Dühring-Brocq.

C) Résultats

Sujets normaux témoins

Sem... René	320	Bay... André	320
Lab... Jeanne	160	Rev... Anne	160
Vie... Pierre	160	Jea... Claude	320
Ver... Jacques	320	Dub... Pierre	160
Her... Paul	80	Era... Paulette	40
Arc... Amélia	320	San... Jeanne	0
Bri... Josiane	80	Del... Paul	160
Esu... Annie	320	Ana... Irène	160
Ran... Valentin	80	Cou... Bernadette	160
Dig... Pierre	80	Che... Marie	320
Gar... Jules	320	Leg... Gilbert	320
Mar... Jacques	160	Col... Hélène	1280
Ben... Albert	40	Dev... Paulette	40
Gui... Liliane	80	Ray... Anne	320
Sil... Paulette	80	Gib... Monique	0
Mir... Ernest	320	Del... Henri	320
Gam... Anton	320	Ven... Pierre	320
Gas... Marcel	320	Bay... André	320

Cor... Robert	160	Man... Françoise	160
Lef... Henriette	160	Bea... André	0
Gue... Pierre	10	Cou... Jean	80
Mil... Henri	40	Kes... Ivan	80
Gou... Simone	1280	Lec... Albert	0
Abr... Jeanne	20	Irr... Ernest	0

Nourrissons normaux

Nom	Age	
For.. Patricia	7 mois	0
Cro... Daniel	3 mois	0
Van... Nicole	9 mois	20
Meb... Areski	8 mois	0
Heb... Alain	6 mois	10
Oua... Fatima	10 mois	20
Viv... Dominique	4 mois	0
Lef... Denis	9 mois	0
Mor... Madeleine	6 mois	0

AFFECTIONS ALLERGIQUES ET DERMATOLOGIQUES

Nom	Diagnostic	Réaction au latex-histamine
Les... Jean	Urticaire et Syphilis primaire	0
Che... Huguette	Urticaire	40
Rom... Ignace	Urticaire avec cuti-réaction + aux plumes, aux poussières et à la Candidine	0
Mal... Pierre	Urticaire avec cuti-réaction + aux poussières	0
Luc... André	Urticaire et asthme	0
Hal... Akli	Urticaire avec cuti-réaction + à la pénicilline	0
Nex... Joseph	Urticaire	0
Bra... Jacky	Urticaire	80
Our... Jacqueline	Urticaire	0
Rin... Pierre	Urticaire	0
Can... Marcel	Urticaire	0
Bel... Marie	Urticaire	0
Ste... Marinette	Oedème de Quincke	10
Cla... François	Urticaire	0
Len... Jeannine	Urticaire	0
Nac... Marcelle	Urticaire chez une neurotonique	320
Jou... Raymonde	Urticaire au froid	320
Gra... Albert	Asthme avec cuti-réaction + au pollen de graminées	0
Ben... Saïd	Asthme	0
Boc... Yvette	Asthme avec cuti-réaction + aux plumes	10
Pec... Marie	Rhume des foin	40
Lou... René	Asthme avec cuti-réaction + aux extraits de squames de bovins	160
Aub... Raymond	Asthme	0
Fov... Marcel	Asthme	40
Cos... Henri	Eczéma diathésique et syphilis secondaire	0
Mal... Jean	Eczéma diathésique	0
Rey... Paul	Eczéma diathésique	20
Par... Paul	Eczéma diathésique	40

Nom	Diagnostic	Réaction au latex-histamine
Gau... Yvonne	Eczéma diathésique	20
Mar... Henri	Eczéma diathésique et asthme	0
Rib... Pierre	Eczéma diathésique	0
Cmo... André	Eczéma	0
Mil... Jacques	Eczéma diathésique	320
Mol... Pierre	Eczéma et asthme	80
Auj... Paulette	Eczéma diathésique	0
Kas... Marie	Eczéma	0
Gir... Yves	Prurigo de Besnier	10
Peg... Louis	Eczéma diathésique	0
Mar... Félix	Eczéma par contact avec épidermotests positifs au caoutchouc	0
Tal... Bousaad	Eczéma du ciment	20
Gue... Germaine	Eczéma par contact avec épidermotests positifs à la spiramycine	20
Maz... Hiltrud	Eczéma par contact aux produits d'entretien	0
Gor... Louis	Eczéma par contact au trichloréthylène	160
Lam... Jean	Eczéma du ciment	0
Gog... Marcelle	Eczéma par contact	0
Dhe... Gaston	Eczéma par contact	1280
Aub... Jeanne	Eczéma par contact	40
Bro... Fernando	Eczéma du ciment	0
Dib... Lino	Eczéma du ciment	0
Caf... Roger	Eczéma par contact à la sulfanilamide et à la prométhazine	640
Das... Diamanto	Eczéma au bichromate de potassium	80
Bal... Giulio	Eczéma par contact à la prométhazine	80
Tor... Philippe	Eczéma du ciment	160
Cho... Alexandre	Eczéma microbien	0
Mar... Egisto	Eczéma du visage	320
Val... Miguel	Eczéma microbien du visage et des jambes	320
Sal... Angela	Dermite eczématiforme de jambes	0
Bel... André	Dermo-épidermite eczématiforme	160
Lag... Baptiste	Pyodermite eczématisée et généralisée	0
Rei... Raymond	Eczéma généralisé	0
Hem... Ali	Eczéma des plis	20
Aub... Nelly	Dermite eczémateuse de jambes	0
Leg... Mirallun	Eczéma généralisé à partir d'ulcères de jambes	0
Bar... Victor	Eczéma généralisé à partir de dermo-épidermite de jambe	0
Mad... Mohamed	Eczéma du scrotum	0
Ber... Jeanne	Eczéma des membres	320
Dou... Théophile	Eczéma microbien	0
Dup... René	Eczéma généralisé à partir d'une dermite du pied	320
Lag... Marie	Maladie de Dühring-Brocq	80
Jac... Alexis	Maladie de Dühring-Brocq	10
Ait... Ahmed	Dermite de jambe	320
Jac... Julin	Mycose des pieds	2560
Aub... Henriette	Ulcère de jambe	20
Sch... Henri	Dermo-épidermite	80
Ker... Laurent	Intertrigo	80
Duc... Andrée	Mycose palmo-plantaire	80
Chi... Alphonse	Dermo-épidermite de jambe	40
Lec... Marthe	Ulcère de jambe	40
Bre... Albert	Ulcère de jambe	40

Nom	Diagnostic	Réaction au latex-histamine
Our... Caroline	Ulcère de jambe	320
Fed... Roger	Ulcère de jambe	320
Bre... Marie	Ulcère de jambe	320
Lam... Ali	Ulcère de jambe	0
Dav... Charles	Ulcère de jambe	0
Sau... Belkacem	Ulcère de jambe	320
Lap... Jeanne	Ulcère de jambe	320
Roc... Alexis	Ulcère de jambe	160
Ram... Rahmani	Mycose plantaire	160
Rio... Clara	Ulcère de jambe	0
Gil... Fernand	Candidose	0
Nar... Ernest	Brûlure	160
Mot... Guy	Furonculose	0
Gen... Pierre	Furonculose	640
Bar... Raymond	Mycose	0
Fio... Marcel	Dermo-épidermite de jambe	80
Unq... Maurice	Erythème polymorphe	0
Kra... Bachir	Erythème polymorphe	160
Abo... Yvette	Erythème polymorphe	80
Now Ludmilla	Erythème polymorphe	1280
Duc... Ernest	Erythème polymorphe	20
Mer... Jean	Toxidermie	320
Rou... Madeleine	Erythème polymorphe	0
Unt... Joseph	Rhumatisme psoriasique	20
Pav... Jules	Rhumatisme psoriasique	1280
Lef... André	Psoriasis	320
Dec... Marie	Rhumatisme psoriasique	0
Phi... Henri	Psoriasis	0
Mer... Pierre	Psoriasis	10
Gre... Jean	Psoriasis	80
Des... Alphonse	Psoriasis	80
Lom... Jean	Psoriasis	0
Lan... Charles	Psoriasis	320
Alu... Padislav	Psoriasis	10
Rov... Joseph	Psoriasis	0
Lah... Ben Ali	Psoriasis	0
Lec... Mathias	Psoriasis	0
Fou... Joseph	Psoriasis	0
Lef... Maurice	Psoriasis	320
Kie... Jean	Psoriasis	0
Des... Toussaint	Psoriasis	0
Cav... Charles	Psoriasis	160
Cou... Charles	Psoriasis	0
Gui... Jean	Psoriasis	1280
Bou... Auguste	Psoriasis	80
Bar... Alphonse	Psoriasis	80
Bon... Edouard	Rhumatisme psoriasique	0
Cer... Lahcen	Psoriasis	0
Dut... Lucienne	Psoriasis	0
Cha... Marguerite	Psoriasis	0
Mar... Clovis	Psoriasis	2560
Sau... Raymond	Psoriasis	640
Ber... Madeleine	Lupus érythémateux	0
Rai... Eugène	Périarthrite noueuse	80
Ver... Monique	Lupus érythémateux aigu	0
Jac... Michèle	Dermatomyosite	0
Ram... Monique	Lupus érythémateux aigu	0

Les résultats sont groupés dans le tableau ci-dessous

	Total	0	10	20	40	80	160	320	640	1280
Témoins normaux . .	48	4	1	1	4	8	12	16	0	2
Nourrissons normaux .	10	7	1	2	0	0	0	0	0	0
Urticaires	15	12	1	0	1	1	0	0	0	0
Asthmes	7	3	1	0	2	0	1	0	0	0
Eczémas diathésiques .	14	8	1	2	1	1	0	1	0	0
Eczémas par contact .	15	6	0	2	1	2	2	0	0	1
Eczémas microbiens .	15	9	0	1	0	0	1	4	0	0
Dermo-épidermites . .	25	7	0	1	2	4	3	6	1	1
Toxidermies	7	2	0	1	0	1	1	1	0	1
Psoriasis	29	14	2	1	0	4	1	3	1	2
Collagénoses	5	4	0	0	0	1	0	0	0	0

Chez 10 sujets suivis au pavillon Brocq, la réaction a pu être faite à plusieurs reprises sur des échantillons de sérum prélevés à des intervalles allant de 4 jours à 9 mois.

Des... Toussaint	25-11-60	0	30-11-60	0
Cou... Charles	2-12-60	0	5-12-60	0
Rou... Olivia	19-12-60	320	3- 1-61	2560
Sal... Ernest	19-12-60	320	3- 1-61	1280
Bay... André	14- 1-61	160	16- 9-61	320
Ram... Monique	6- 1-61	0	6-10-61	0
Gra... Albert	11- 4-61	0	8- 5-61	0
Das... Diamanto	16- 9-61	80	6-11-61	80
Jou... Raymonde	8- 1-61	320	12- 1-61	320
Rom... Ignace	15- 4-61	0	17- 7-61	0

Certains sérums, 16 au total, ont été plus spécialement étudiés en vue de préciser la reproductibilité de la réaction et l'évolution des propriétés d'un sérum conservé à — 24° C.

	1 ^{er} examen		2 ^{me} examen	
Cou... Jean	29- 9-60	80	25-10-60	160
Col... Hélène	19-10-60	160	2-11-60	160
Len... Jeannine	14-11-60	0	18-11-60	0
Lab... Ahmed	10-11-60	40	16-11-60	80
Niv... Bertin	22-11-60	320	12-12-60	320
Ngu... Scham	25-11-60	640	12-12-60	640
Sau... Raymond	18-11-60	640	30-11-60	320
Lan... Charles	14-11-60	320	18-11-60	320
Bel... Louise	2-12-60	0	5-12-60	0
Dig... Pierre	14- 1-61	320	28- 1-61	160
Gam... Anton	14 1-61	320	28- 1-61	160
Jan... Françoise	14 1-61	320	28- 1-61	320
Fei... Eugène	3-11-61	640	9- 1-61	640
Sou... Raymond	8- 1-61	320	9- 1-61	320
Now... Ludmilla	19- 1-61	1280	30- 1-61	1280
Ben... Albert	21-12-61	80	9- 1-62	80

D'autre part, 90 sérums ont été soumis à la réaction de Singer et Plotz selon la technique exposée en première partie.

Ces sérums se répartissent en 45 agglutinant le latex-histamine et 45 ne l'agglutinant pas. Sur ce total ont été observées seulement six agglutinations du latex-gamma-globuline, pour deux urticaires n'agglutinant pas le latex-histamine et pour deux psoriasis, une dermo-épidermite de jambe et un anthrax dont les sérums agglutinaient le latex-histamine à un titre élevé.

D) Discussion.

La réaction d'agglutination à l'histamine sur latex permet de séparer deux groupes distincts :

Le sérum des 48 adultes témoins donne dans 90 % des cas une agglutination franche avec le plus souvent un titre de 160 ou 320. Les quelques rares cas ne donnant pas d'agglutination correspondent peut-être à des sujets allergiques, mais aucune enquête n'a pu être faite pour le préciser.

A l'opposé l'absence d'agglutination caractérise le groupe des sujets ayant une *affection allergique manifeste* sur le plan clinique. Le sérum des sujets ayant une affection atopique ne donne pas d'agglutination dans 26 cas sur 36 (72 %).

Les titres élevés sont exceptionnels, plus de la moitié des positivités ne dépassent pas le titre de 40. L'étiologie allergique des 2 cas d'urticaire dont le titre atteint 320 n'est pas certaine : il s'agit d'une urticaire au froid et de manifestations urticariennes apparues brusquement chez une neurotonique sans aucun antécédent allergique. Le groupe des eczémas de sensibilisation par contact présente une moins grande fréquence de négativités (6 sur 15).

Le seul aspect des histogrammes traduisant les résultats obtenus avec les sérums des sujets allergiques et des témoins est très évocateur de deux populations différentes. Le test χ^2 donne une réponse hautement significative. La probabilité est inférieure à 1 pour cent pour que les écarts soient dus au hasard : l'absence d'agglutination est significativement liée aux sérums provenant de sujets atteints de manifestations allergiques.

Le groupe des *dermo-épidermites* et des eczémas microbiens (40 cas) semble composé de deux populations différentes avec 16 réactions négatives et 24 réactions positives à un titre élevé (16 ont un titre égal ou supérieur 1/160), en fait, ce sont des affections difficilement classables, où l'infection et l'intolérance ont chacune leur part : si dans certains cas la surinfection peut n'être que secondaire, dans d'autres cas c'est l'eczématisation qui est venue se greffer sur une affection pré-existante. L'aspect d'un histogramme à deux sommets n'est donc pas surprenant.

Il existe donc une corrélation entre les données cliniques et les résultats de la réaction d'agglutination que nous proposons pour la recherche du terrain allergique.

Cette agglutination semble en effet bien due aux caractéristiques des sérums étudiés :

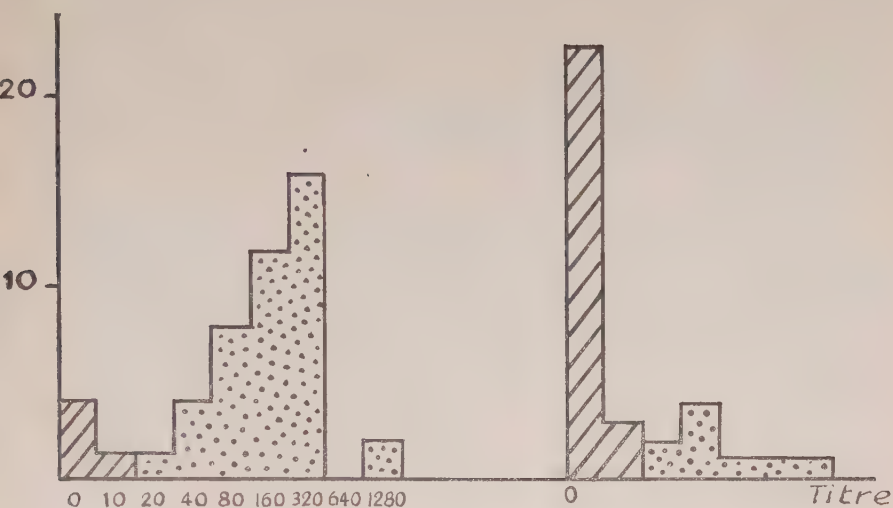
— Le réactif latex-histamine utilisé est en effet stable dans les conditions de l'expérience ainsi que l'a prouvé l'observation des témoins faits avec chaque série de réaction.

— Une agglutination du latex par un constituant sérique type facteur rhumatoïde agissant que les propres gamma-globulines du sérum fixées spontanément sur polystyrène peut être éliminée : sur 90 sérums étudiés, 6 seulement agglutinaient le latex-gamma-globuline. On peut conclure à l'absence de relation entre les réactions d'agglutination à l'histamine et à la gamma-globuline.

— La reproductibilité de la réaction semble convenable. Les réactions faites sur sérum conservé à — 24° C pendant des durées atteignant un mois n'ont pas montré de variations supérieures à une dilution.

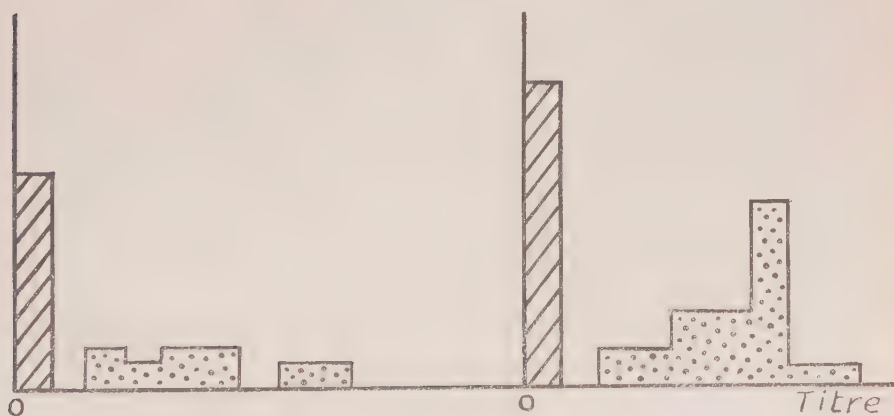
Dans les dix cas où la réaction a pu être refaite sur des sérums prélevés à des intervalles variables, une très bonne concordance entre les différents résultats a été constatée tant pour les sérums négatifs

Nombre
de cas



Adultes témoins

Asthmes
Urticaires
Eczémas diathésiques



Eczémas
par contact

Dermo-épidermites
microbiennes

 Absence d'agglutination
 Agglutination du latex-histamine

que pour les sérums positifs, semblant confirmer l'hypothèse qu'il s'agit bien là d'une caractéristique de terrain.

Certains faits semblent indiquer que l'agglutination du latex-histamine serait due à un facteur sérique présent chez les sujets normaux. Le liquide surnageant provenant de la centrifugation de tubes ayant donné une agglutination importante ne donne plus de réaction positive après nouvelle addition de la suspension latex-histamine, indiquant la fixation d'un constituant sérique sur le latex-histamine.

Si ces faits sont confirmés le mécanisme de la réaction pourrait être analogue à celui des autres réactions d'agglutination passive utilisant le latex de polystyrène. Il est cependant impossible d'exclure un mécanisme d'agglutination non spécifique par certaines globulines sériques présentes chez le sujet normal, d'un latex dont les propriétés colloïdales auraient été modifiées par addition d'histamine.

Des recherches devront être poursuivies pour tenter de préciser le mécanisme de la réaction et les rapports avec les autres méthodes de recherche du terrain allergique.

CONCLUSIONS

Le conflit antigène-anticorps provoque une libération d'histamine qui semble jouer dans le déclenchement des accidents allergiques. Des facteurs sériques inhiberaient dans une certaine mesure les conséquences physiopathologiques de la libération d'histamine chez le sujet normal, mais manqueraient chez l'allergique : diverses techniques ont été proposées pour dépister cette perte du pouvoir « histamino-protecteur » ou « histamino-pexique ».

Depuis que Singer et Plotz les ont employées pour la recherche sérologique du facteur rhumatoïde dans la polyarthrite chronique évolutive, les suspensions de latex de polystyrène ont été utilisées comme support de diverses réactions d'agglutination passive.

La fixation d'histamine sur des particules de latex de polystyrène nous a paru susceptible de déceler dans le sérum quelque facteur anti-histaminique qui pourrait manquer en terrain allergique.

Une technique originale d'agglutination d'histamine sur latex a été mise au point. Dans cette réaction, les particules de latex sont mises au contact de dichlorhydrate d'histamine, puis soumises à l'action de dilutions progressives du sérum à étudier. La lecture d'une éventuelle agglutination des particules de latex chargées d'histamine se fait après contact de vingt-quatre heures et chauffage à 56° pendant deux heures suivi de centrifugation. Comme pour les autres techniques au latex, il est impossible de tenir compte des agglutinations observées avec des sérums purs ou des dilutions inférieures au vingtième.

Deux cent sérums étudiés par cette technique conduisent à opposer deux groupes de résultats :

Chez 90 % des sérums de 48 adultes témoins a pu être observée une *agglutination franche*, même pour des dilutions pouvant atteindre ou dépasser le trois cent-vingtième (1/320).

A l'opposé ; l'*absence d'agglutination* caractérise les sérums de sujets ayant une affection allergique. En cas d'affection atopique (urticaire, eczéma diathésique, asthme). il n'y a pas d'agglutination dans 26 cas sur 36, soit 72 % des cas pour des concentrations supérieures au dixième.

Les eczémas par contact paraissent moins fréquemment négatifs (6 sur 15).

Les dermo-épidermites et eczémas microbiens ont réagi de deux façons différentes, avec 16 réactions négatives et 24 positives à un titre élevé : la part variable de l'infection et de la sensibilisation chez ces sujets semble pouvoir expliquer ce résultat.

L'absence d'agglutination observée de façon presque constante chez les nourrissons semble en rapport avec les caractéristiques immunologiques propres à cet âge.

La conservation des sérums à — 20° C ne paraît pas gêner la reproductibilité de la réaction. D'autre part, les titres obtenus lors de prélèvements faits à intervalles éloignés chez le même sujet sont du même ordre de grandeur, comme s'il s'agissait là d'une véritable caractéristique de terrain.

Au total, la corrélation entre données cliniques et résultats de l'agglutination paraît suffisamment satisfaisante pour permettre de proposer cette réaction comme *test du terrain allergique*.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ANTOINE B., DUCROT H.
Une technique de recherche des anticorps sériques vis-à-vis d'antigènes non figurés, l'agglutination en tubes d'hématies tannées et sensibilisées.
Rev. Fr. Etudes Clin. Biol. 2 : 81-87, 1957.
- 2 — ARON E., VARGUES R., LE CHEVALLIER P. L.
La réaction au latex. Application à l'étude de 1.150 sérums.
Presse Méd. 69 : 54-57, 1961.
- 3 — ARTHUS M.
Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin.
C. R. Soc. Biol. 55 : 817-820, 1903.
- 4 — ARTHUS M., BRETON M.
Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum.
C. R. Soc. Biol. 55 : 1.478-1.480, 1903.
- 5 — AUGUSTIN R., HAYWARD B. J., LONGBOTTOM J. L.
Isolation and physicochemical characterization of reagins, blocking antibodies and precipitins to grass pollens.
Acta Allerg. Suppl. VII, 31-37, 1960.
- 6 — BARTFELD H.
Incidence and significance of seropositive tests for rheumatoid factor in non-rheumatoid diseases.
Ann. Int. Med. 52 : 1.059-1.066, 1960.
- 7 — BENACERAFF B., GELL P. G. H.
Studies on hypersensitivity. I. Delayed and Arthus type skin reactivity to protein conjugates in guinea pig.
Immunology 2 : 53-63, 1959.
- 8 — BENDA R., URQUIA D. A.
Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le cobaye.
C. R. Soc. Biol. 142 : 167, 1948.
- 9 — BENDA R., URQUIA D. A.
Recherches expérimentales sur l'asthme. Leurs applications au diagnostic et au traitement.
1 vol. 83 p. Paris — Maloine 1950.
- 10 — BENDA R., FRANCKEL F.
Le test de « protection » critère biologique de l'asthme et de divers syndromes dits allergiques.
Sem. Hôp. Paris 33, 2.687-2.688, 1957.
- 11 — BENDA R.
Histamino-protection et traitement humoral de l'asthme.
Rev. Fr. Allergie 1 : 102-111, 1961.
- 12 — BENDA R., MOSSE A.
Histamino-protection et gamma-globulines.
Presse Méd. 69 : 1.011-1.014, 1961.

- 13 — BERTHAUX R., MAI VAN DONG.
Les tests de floculation dans les affections rhumatismales chroniques.
Rev. Pathol. Génér. Physiol. Clin. 60 : 1.273-1.292, 1960.
- 14 — BLOOMFELD N.
Reactions in the latex fixation test for rheumatoid arthritis with serum of syphilitic individuals.
J. Lab. Clin. Med. 55 : 73-76, 1960.
- 15 — BOUNDY H., BOYER R. F.
Styrene, its polymers, copolymers and derivatives.
p. 274 Reinhold publ. Co New-York 1952.
- 16 — BOYDEN S. V.
Adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent agglutination by antiprotein sera.
J. Exp. Med. 93 : 107-120, 1951.
- 17 — BOZICZEVITCH J., BUNIM J. J., FREUND J., WARD S. B.
Bentonite flocculation test for rheumatoid arthritis.
J. Immunol. 97 : 180-183, 1958.
- 18 — BRATTSTEN I., COLLEDAHL H., LAURELL A. H. F.
The distribution of reagins in the serum protein fractions obtained by continuous zone electrophoresis.
Acta Allerg. 8 : 339-348, 1955.
- 19 — BRINE K. L., MEDGWOOD R. J., CLARK W. S.
The effects of serum complement and its components on the rheumatoid latex fixation test.
Arthr. Rheum. 1 : 230-239, 1958.
- 20 — BROCKLEHURST W. E.
Histamine and other mediators in hypersensitivity reactions. III^{mo}
Congrès Intern. Allergologie, Paris, p. 360-376, 1 vol. Flammarion 1958.
- 21 — CANN J. R., LOVELESS M. H.
Distribution of sensitizing antibody in human serum proteins fractionated by electrophoresis-convection.
J. Immunol 72 : 270-281, 1954.
- 22 — CATHCART E. S., WILLIAMS R. C., ROSS H., CALKINS E.
The relationship of the latex fixation test to the clinical and serologic manifestations of leprosy.
Amer. J. Med. 31 : 758-765, 1961.
- 23 — CAVELTI P. A.
The technic of collodion particle agglutination.
J. Immunol. 57 : 141, 1947.
- 24 — CHASE M. W.
The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 59 : 134-135, 1945.
- 25 — CHASE M. W.
Experimental sensitization with particular reference to picryl chloride.
Int. Arch. Allergy 5 : 163-191, 1954.
- 26 — CHASE M. W.
The mechanism of sensitization.
J. Allergy 28 : 30-39, 1957.
- 27 — CHRISTIAN C. L.
Characterization of the « reactant » (gamma-globulin factor) in the F II precipitin reaction and the tanned sheep cell agglutination test.
J. Exp. Med. 108 : 139-157, 1958.
- 28 — CHRISTIAN C. L., BRYAN R. M., LARSON D. L.
Latex agglutination test for disseminated lupus erythematosus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98 : 820-823, 1958.

- 29 — COOKE R. A., BARNARD J. H., HEBALD S., STULL A.
Serological evidence of immunity with co-existing sensitization in a type of human allergy : hay fever.
J. Exp. Med. 62 : 733-735, 1935.
- 30 — COOKE R. A., LOVELESS M. H., STULL A.
Studies on immunity in a type of human allergy (hay fever) : serologic responses of non sensitive individuals to pollen injections.
J. Exp. Med. 66 : 689-693, 1937.
- 31 — COOMBS R. A., HOWARD A. N., MYNORS L. S.
A serological procedure theoretically capable of detecting incomplete or non precipitating antibodies to soluble protein antigens.
Brit. J. Exp. Path. 34 : 525-534, 1953.
- 32 — COONS A. H., KAPLAN M. H.
Localization of antigen in tissue cells.
Improvements in a method for the detection of antigens by means of fluorescent antibody.
J. Exp. Med. 91 : 1-13, 1950.
- 33 — COHEN Y.
Quelques aspects du métabolisme de l'histamine chez le rat in vivo.
Rev. Pathol. Génér. Physiol. Clin. 61 : 729-895, 1961.
- 34 — COUDERT J.
Mise en évidence des anticorps spécifiques dans quelques helmintiases tissulaires.
Path. Biol. 8 : 139-144, 1960.
- 35 — CRUCHAUD A., GIRARD J. P., DOMINE E., MICHELI M.
Etude critique du pouvoir de fixation de l'histamine et de la sérotonine par le sérum sanguin.
Int Arch. Allergy 19 : 65-85, 1961.
- 36 — CRAPS L., INDERBITZIN T.
Anaphylaxie cutanée et protéolyse.
Dermatologica 114 : 218-231, 1957.
- 37 — DALE H. H., LAIDLAW P. P.
The physiological action of beta Iminazoylethylamine.
J. Physiol. 41 : 318-344, 1910.
- 38 — DANIELOPOLU D.
Mécanisme de l'immunité (phylaxie) de la paraphylaxie (anaphylaxie) et de maladies spécifiques provoquées par l'immunité.
Rev. Immunol. 11 : 382-395, 1947.
- 39 — DAWSON C. R.
The toxic principle of poison ivy and related plants.
Rec. Chem. Progr. 15 : 39, 1954.
- 40 — DIXON F. J.
The use of I 131 in immunologic investigation.
J. Allergy 24 : 547-555, 1953.
- 41 — DRESDNER E., TROMBLY P.
The latex fixation reaction in non rheumatic diseases.
New Engl. J. Med. 261 : 981-988, 1959.
- 42 — DUBOIS E. L., DREXLER E., ARTERBERRY J. D.
A latex nucleoprotein test for diagnosis of systemic lupus erythematosus.
J.A.M.A. 177 : 141-143, 1961.
- 43 — EGGER F.
In vitro Nachweismethoden von Pollenantikörpern aus den menschlichen Serum.
Acta Allerg. suppl. VII, 101-107, 1960.

- 44 — EPSTEIN W. L., ENGELMAN E. P., ROSS M.
Quantitative studies of the precipitation and agglutination reactions between serum of patients with connective tissue diseases and a preparation of Cohn F II.
J. Immunol. 79 : 441-449, 1957.
- 45 — EPSTEIN W. L., KLIGMAN A. M.
Transfer of allergic contact-type delayed sensitivity in man.
J. Invest. Dermat. 28 : 291-304, 1957.
- 46 — FALLET G. H., MEYER E., SCHEIDEGGER J. J.
La réaction de fixation au latex (F II L. F.) dans les affections rhumatismales et non rhumatismales (Etude clinique et sérologique).
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 6 : 537-549, 1961.
- 47 — FEINBERG R., DAVISON J. D., FLICK J. A.
The detection of antibodies in hay fever sera by means of hemagglutination.
J. Immunol. 77 : 279-286, 1950.
- 48 — FIESSINGER N., GAJDOS A.
Urticaire et histamine.
Vigot éd. 109 p., Paris 1937.
- 49 — FIESSINGER N., GAJDOS A.
L'hyperergie cutanée histaminique acquise dans l'urticaire.
Presse méd. 53 : 1-2, 1945.
- 50 — FINK M. A.
Anaphylaxis in the mouse. Possible relation of the Schultz-Dale reaction to serotonin release.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92 : 673-675, 1956.
- 51 — FISHER J. P., COOKE R. A.
Experimental toxic and allergic contact dermatitis. I. A chemical study of histamine content.
J. Allergy 29 : 396-410, 1958.
- 52 — FLORMAN A. L., SCOMA J. L.
A latex agglutination test for anaerobic diptheroids.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104 : 683-685, 1960.
- 53 — FOLLENSBY E. M.
The applicability of in vitro tests to the measurement of neutralizing antibody for ragweed pollen extract.
J. Allergy 29 : 103-121, 1958.
- 54 — GEIGER W. B., ALPERS H. S.
The mechanism of the Schultz-Dale reaction.
J. Allergy 30 : 316-328, 1959.
- 55 — GIBELLO P.
Le styrène et ses polymères.
1 vol. Dunod 1956.
- 56 — GOFTON J. P., THOMAS J. W., ROBINSON H. S.
Serological reactions to polysaccharides in rheumatoid arthritis.
Canad. Med. Ass. J. 77 : 1.098-1.102, 1957.
- 57 — GRABAR P., BOURDUAS A., HOLTZER A.
Mise en évidence in vitro d'anticorps chez des sujets sensibilisés à l'ovalbumine.
Acta Allergol. 5 : 30-36, 1952.
- 58 — GRAY J. D., TUPPER C., ROWSE J. A.
Heat labile tissue γ -globulin and its relationship to the latex fixation test.
J. Immunol. 80 : 243-248, 1958.

- 59 — GYENES L., SEHON A. H.
Preparation and evaluation of polystyrene-antigen conjugates for the isolation of antibodies.
Canad. J. Bioch. Phys. 38 : 1.235-1.238, 1960.
- 60 — GYENES L., SEHON A. H.
The use of polystyrene allergen conjugates for the removal of antibodies from sera of allergic individuals.
Canad. J. Bioch. Phys. 38 : 1.249-1.253, 1960.
- 61 — GYENES L., SEHON A. H.
The nature and properties of antibodies in sera of allergic individuals. A review.
Int. Arch. Allergy 18 : 330-347, 1961.
- 62 — HALPERN B. N.
Histamine and processus of histamine liberation. In Prigal S. J., Fundamentals of modern allergy 1 vol. Mc Graw Hill Book.
- 63 — HALPERN B. N.
Sur une nouvelle fonction des gamma-globulines, leur action protectrice contre les phénomènes d'hypersensibilité.
Presse méd. 69 : 1.991-1.994, 1961.
- 64 — HALPERN B. N., JACOB M., BINAGHI R., PARLEBAS J.
Mise en évidence et dosage des anticorps allergiques par l'hémagglutination in vitro dans les syndromes allergiques humains et expérimentaux.
Rev. Fr. Allergie 1 : 201-214, 1961.
- 65 — HAXTHAUSEN H.
Studies on the role of the lymphocytes as « transmitter » of the hypersensitiveness in allergic eczema.
Acta Derm. Vener. 27 : 275-285, 1947.
- 66 — HEIMLICH E. M., VANNIER W. E., CAMPBELL D. H.
Sedimentation studies of skin sensitizing antibody.
J. Allergy, 30, 273, 1959.
- 67 — HERXHEIMER H.
The 5-hydroxytryptamine shock in the guinea pig.
J. Physiol. 128 : 435-445, 1955.
- 68 — HOWELL D. S., PIKE R., MALCOLM J. M.
The nature of F II agglutinating factors in patients with non rheumatic diseases.
Arthr. Rheum. 2 : 63-64, 1959.
- 69 — HUMPHREY J. H., PORTER R. R.
Reagin content of chromatographic fractions of human gamma-globulin.
Lancet 277 : 196-197, 1957.
- 70 — HURIEZ C., DESMONS F., MARTIN P., CARTIER J. C., DELESCLOSE R.
Le pouvoir histaminopexique du sérum en dermatologie d'après 1.170 déterminations chez 779 sujets.
Lille Méd. 6 : 96-107, 1961.
- 71 — INDERBITZIN T.
The relationship of lymphocytes, delayed cutaneous allergic reactions, and histamine.
Int. Arch. Allergy. 8 : 150-158, 1956.
- 72 — INDERBITZIN T., CRAPS L.
Le rôle de l'histamine et de la sérotonine dans la pathogénie de l'augmentation de la perméabilité capillaire cutanée d'origine anaphylactique.
Dermatologica, 114 : 208-218, 1957.
- 73 — INNELLA F., REDNER W. J.
Latex-agglutination serologic test for trichinosis.
J.A.M.A. 171 : 885-887, 1959.

- 74 — JETER W. S., LAURENCE K. A., SEEBOHM P. M.
Analysis of leukocytic extracts from guinea pig hypersensitive to tuberculin and 2-4-dinitrochlorobenzene.
J. Bact. 74 : 680-683, 1957.
- 75 — JUHLIN L., SHELLEY W. B.
Role of mast cell and basophil in cold urticaria with associated systemic reactions.
J.A.M.A. 177 : 371-377, 1961.
- 76 — KABAT E. A., MAYER M. M.
Experimental immunochemistry.
1 vol. C. C. Thomas éditeur, Springfield, 1961.
- 77 — KAHN M. F.
Le phénomène rhumatoïde. Son intérêt pour le diagnostic des maladies rhumatismales. Essai de reproduction expérimentale.
Thèse Paris, 1960.
- 78 — KALLOS P., KALLOS-DEFFNER L.
Specific serum-agglutination of corpuscles (collodion pellets or erythrocytes) coated with allergenic material.
Int. Arch. Allergy 2 : 70-75, 1951.
- 79 — KAPLAN M. H.
Autoimmune antibodies to heart in rheumatic heart disease and in the post-commisurotomy state.
2 nd. Pan American Congress on Rheumatic disease. Washington D. C. 1959.
- 80 — KATZ G., COHEN S.
Experimental evidence of histamin in allergy.
J.A.M.A. 117 : 1.782-1.783, 1941.
- 81 — KEIL H., WASSERMAN D., DAWSON C. R.
The relation of chemical structure in catechol compounds and derivatives to poison ivy hypersensitiveness in man as shown by the patch test.
J. Exp. Med. 80 : 275-287, 1944.
- 82 — KNOWLESS F. C., DECKER M. B., FRATT A. G., CLARKE J. A.
Susceptibility of allergic and non allergic persons to Rhus toxicodendron.
Arch. Derm. Syph. 38 : 773-779, 1938.
- 83 — KOURILSKY R., DECROIX G., GARTER P.
Etudes sur l'allergie à la tuberculine. La transmission de l'allergie.
Rev. Immunol. 16 : 333-372, 1952.
- 84 — KRAMER N. C., WATT M. F., HOME J. H., PARRISH A. E.
Circulating anti-human kidney antibodies in human renal disease.
Amer. J. Med. 30 : 39-45, 1961.
- 85 — KUNKEL H. G., SIMON H. J., FUDEN H.
Observations concerning positive serologic reactions for rheumatoid factor in certain patients with sarcoidosis and other hyperglobulinemic states.
Arthr. Rheum. 1 : 289-295, 1958.
- 86 — LABORDE CL., PARROT J. L., SANDOR G.
Le P.H.P. du sérum sanguin chez l'homme. Etude de ses facteurs protéiques.
C. R. Acad. Sci. 248 : 3.063-3.071, 1959.
- 87 — LACAPERE J., ARICHE J. J., GAGER A.
Lecture photométrique des résultats de la réaction au latex.
Ligue Française contre le rhumatisme (séance du 18 janvier 1961).
- 88 — LANDSTEINER K., CHASE M. W.
Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds.
Proc. Soc. Exp. Med. 49 : 688-690, 1942.

- 89 — LANE J. J., jr., DEKER J. L.
Latex particle slide tests in rheumatoid arthritis.
J.A.M.A. 173 : 982-985, 1960.
- 90 — LAWRENCE S. H.
The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. 71 : 516-522, 1949.
- 91 — LAWRENCE S. H.
The transfer in human of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes.
J. Clin. Invest. 34 : 219-230, 1955.
- 92 — LAWRENCE S. H.
The delayed type of allergic inflammatory response.
Amer. J. Med. 20 : 428-447, 1956.
- 93 — LECOMTE J.
Sur le rôle de l'histamine dans le déterminisme des réactions cutanées allergiques de type tuberculinique.
Int. Arch. Allergy 8 : 130-149, 1956.
- 94 — LEWIS T.
The blood vessels of the human skin and their responses.
Shaw and son — Londres 1927.
- 95 — LEY A. B., HAINS J. P., BRINKLEY M., LILES B., JACK J. A., CAHAN A.
Circulating antibody directed against penicillin.
Science 127 : 1.118, 1959.
- 96 — LOVELESS M. H.
Immunological studies of pollinosis : I The presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum of treated hay fever patients.
J. Immunol. 38 : 25-50, 1940.
- 97 — LOVELESS M. H.
Immunological studies of pollinosis : II Passive sensibilization of man through transfusion.
J. Immunol. 41 : 15-34, 1941.
- 98 — LOVELESS M. H., CANN J. R.
Distribution of « blocking » antibody in human serum proteins fractionated by electrophoresis-convection.
J. Immunol. 74 : 329-339, 1955.
- 99 — MARSH J. B., HAUGAARD N.
The effects of serum from insulin-resistant cases on the combinaison of insulin with the rat-diaphragm.
J. Clin. Invest. 31 : 107-110, 1952.
- 100 — MIKOL C., RENOUX M.
Séro-agglutination aux gamma-globulines sur latex en dermatologie.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 68 : 366-369, 1961.
- 101 — MERKLEN F. P.
Allergie et hypersensibilités non allergiques.
Rev. Prat. 10 : 1.475-1.487, 1960.
- 102 — MERKLEN F. P.
Anaphylaxie et sensibilisation.
Rev. Prat. 10 : 1.467-1.474, 1960.
- 103 — METAXAS M. N., METAXAS-BUEHLER N.
Studies on the cellular transfer of tuberculin sensitivity in the guinea pig.
J. Immunol. 75 : 333-347, 1955.

- 104 — MUELLING R. J. jr, BEVENT T., SAMSON R. F., JENEVEIN E. P., GUILLORY J. D.
Studies in human sensitivity to antibiotics. Testing for precipitins after reactions to antibiotics.
Amer. J. Clin. Path. 29 : 503-505, 1958.
- 105 — MURASCHI T. F.
Latex leptospiral agglutination test.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99 : 235-238, 1958.
- 106 — NOAH J. W., BRAND A.
Release of histamine in the blood of ragweed sensitive individuals.
J. Allergy 25 : 210-214, 1954.
- 107 — ORESKES I., SINGER J. M.
The mechanism of particulate carrier reactions. I Adsorption of human gamma-globulin to polystyrene latex particles.
J. Immunol. 86 : 338-344, 1961.
- 108 — ORLANS E. S., RUBINSTEIN L. J., MARRACK J. R.
Detection of antibodies in the serum of patients suffering from hay fever.
Acta allerg. 6 : 33-43, 1953.
- 109 — ORLANS E.
Quelques données récentes sur les anticorps non-précipitants.
Exp. Ann. Bioch. Méd. 22 : 95-104, 1960.
- 110 — OVARY Z.
Immediate reactions in the skin of experimental animals provoked by antibody-antigen interaction.
Progr. Allergy. 5 : p. 459, S. Karger, 1958.
- 112 — PARROT J. L., URQUIA D. A., LABORDE Cl.
Captation de l'histamine par le sérum humain normal. Défaut de captation par le sérum d'asthmatique.
C. R. Soc. Biol. 145 : 1.045, 1951.
- 113 — PARROT J. L., URQUIA D. A., LABORDE Cl.
Action histaminopexique du sérum humain et son pouvoir protecteur à l'égard de l'histamine. I Modification par la dialyse ou par addition d'histamine.
C. R. Soc. Biol. 146 : 1.052, 1952.
- 114 — PARROT J. L., LABORDE Cl.
Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Recherches sur sa régulation.
J. Physiol. 45 : 211-214, 1953.
- 115 — PARROT J. L., LABORDE Cl.
Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Son absence chez le sujet allergique.
Presse Méd. 63 : 1.268-1.269, 1953.
- 116 — PARROT J. L., LABORDE Cl., DEBRAY Ch., ROURE H.
Le PHP du sérum sanguin et du suc gastrique dans les ulcères gastro-duodénaux.
Arch. Mal. App. Dig. 45 : 612-620, 1956.
- 117 — PARROT J. L., LABORDE Cl.
Restitution du PHP du sérum sanguin par le salicylate de sodium chez le rat surrénalectomisé ou hypophysectomisé.
C. R. Soc. Biol. 150 : 2.103-2.104, 1956.
- 118 — PARROT J. L., MOZZICONACCI P., DANELATOS C., LABORDE Cl.
Le PHP du sérum au cours du RAA.
Sem. Hôp. Paris 33-34 : 2.157-2.159, 1957.

- 119 — PARROT J. L., SIDI E., REINBERG A., LABORDE Cl., LEBEL A.
Le PHP du sérum sanguin et ses variations au cours de l'eczéma dia-
thésique.
Acta Derm. Vener. Proc. 11 th Intern. C. Dermat. vol. III p. 78-80, 1957.
- 120 — PARROT J. L.
Le pouvoir histaminopexique du plasma sanguin chez l'homme normal
et allergique.
3^{me} Congrès Int. Allergie. Paris 1958, p. 411-431. Flammarion 1958.
- 121 — PARROT J. L., MORDELET-DAMBRINE M.
Recherche sur le PHP du plasma sanguin. Influence de l'ion potassium.
C. R. Soc. Biol. 153 : 750, 1959.
- 122 — PARROT J. L., MORDELET-DAMBRINE M.
Disparition de l'histaminopexie plasmatique au cours de l'insuffisance
hépatique.
Presse Méd. 12 : 451-452, 1959.
- 123 — PARROT J. L., LABORDE Cl., DEBRAY Ch., GASTARD J.
L'histaminopexie plasmatique au cours de la rectocolite hémorragique
et ulcéreuse.
Presse Méd. 49 : 1.820-1.822, 1960.
- 124 — PARROT J. L., LABORDE Cl.
Restitution de l'histaminopexie sérique par divers agents anti-inflamma-
toires chez le rat surrénalectomisé.
J. Physiol. 52 : 183, 1960.
- 125 — PARROT J. L., MORDELET-DAMBRINE M.
Rôle du calcium dans le mécanisme de l'histaminopexie sérique.
J. Physiol. 52 : 184-185, 1960.
- 126 — PARROT J. L., MORDELET-DAMBRINE M.
Etude de l'histaminopexie sérique par l'ultracentrifugation.
Arch. Int. Pharmacodyn. 130 : 425-434, 1961.
- 127 — PELTIER A.
Antigamma-globulines des sérums syphilitiques.
Thèse Paris 1959, n° 715, 75 p.
- 128 — PELTIER A., CHRISTIAN C. L.
The presence of the rheumatoid factor in sera from patients with syphilis.
Arthr. Rheum. 2. : 1-7, 1959.
- 129 — PERELMUTTER L., FREEDMAN S. O., SEHON A. H.
Fractionation of sera from ragweed sensitive individuals by chroma-
tography on DEAE cellulose.
Int. Arch. Allergy 19 : 129-144, 1961.
- 130 — PLOTZ C. M., SINGER J. M.
The latex fixation test. II Results in rheumatoid arthritis.
Amer. J. Med. 21 : 893-896, 1956.
- 131 — PORTNOY J., SHERMAN W. B.
Complement fixation studies in ragweed allergy.
J. Allergy. 25 : 215-229, 1954.
- 132 — PRAUSNITZ G., KUSTNER J.
Studien über die Ueberempfindlichkeit.
Zbl. Bakt. Parasitenk. 86 : 160-169, 1921.
- 133 — RAFFEL S., ARNAUD L. E., DUKES C. D., RUANG J. S.
The role of the wax of the tubercle bacillus in establishing delayed
hypersensitivity : hypersensitivity to a protein antigen : egg albumin.
J. Exp. Med. 90 : 53-72, 1949.
- 134 — REID G.
Circulatory effects of 5-hydroxytryptamine.
J. Physiol. 118 : 435-453, 1952.

- 135 — REISMAN R. E., ROSE N. R., WITEBSKY E., ARBESMAN C. E.
Serum sickness demonstration and characteristics of antibodies.
J. Allergy 32 : 531-543, 1961.
- 136 — RHEINS M., Mac COY F. W., BURREL R. G., BUNTER E. G.
A modification of the latex fixation test for the study of rheumatoid arthritis.
J. Lab. Clin. Med. 50 : 113-118, 1957.
- 137 — ROCHA E SILVA, BERALD W. T., ROSENFELD G.
Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasmaglobulin by snake venoms and trypsin.
Amer. J. Physiol. 156 : 261-273, 1949.
- 138 — ROSE M. F., BROWN B.
Distribution and rate of disappearance of injected histamine in normal and adrenalectomized rats.
Amer. J. Physiol. 123 : 175, 1938.
- 139 — ROTHERMILCH N. O, PHILIPS V. K.
The serological diagnosis of rheumatoid arthritis.
J.A.M.A. 164 : 1.999-2.004, 1957.
- 140 — SASLAW S., CARLISLE H. N.
Histoplasmin latex agglutination test. Results with human sera.
Proc. Soc. Exp. Biol. 97 : 700-703, 1958.
- 141 — SCHILD H. O., HAWKINS D. R., MONGAR J. L., HERXHEIMER H.
Reactions of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen. Histamin release and muscular contraction.
Lancet 261 (2) : 376-382, 1951.
- 142 — SCHAYER R. W., SMILEY R. L.
Binding and release of radioactive histamine in intact rats.
Amer. J. Physiol. 177 : 401-404, 1954.
- 143 — SCHAYER R. W.
Histamine metabolism.
3^{me} Congrès Int. Allerg. Paris 1958, 377-383, Flammarion, 1958.
- 144 — SCHAYER R. W., ROTSCCHILD Z., BIZONY P.
Increase in histamine decarboxylase activity of rat skin followin treatment with compound 48/80.
Amer. J. Physiol. 196 : 2 : 295-298, 1959.
- 145 — SCHAYER R. W., GANLEY O. H.
Adaptative increase in mammalian histidine decarboxylase activity in response to non specific stress.
Amer. J. Physiol. 197 (3) : 721-724, 1959.
- 146 — SCHAYER R. W.
Histidine decarboxylase activity and histamine synthesis to shock from stress and from endotoxin.
Amer. J. Physiol 198 (6) : 1.187-1.192, 1960.
- 147 — SEHON A. H., FYLES T. W., ROSE B.
Electrophoretic separation of skin sensitizing antibody from the sera of ragweed sensitive patients.
J. Allergy 26 : 329-339, 1955.
- 148 — SEHON A. H.
Biophysical and immunochemical problems in allergy.
3^{me} Congrès Int. Allerg., Paris 1958, 209-230, Flammarion 1958.
- 149 — SINGER J. M., PLOTZ C. N.
The latex-fixation test.
Amer. J. Med. 21 : 888-892, 1956.

- 150 — SINGER J. M., PLOTZ C. M., PADER E., ELSTER S. K.
The latex fixation III. Agglutination test for C. reactive protein and comparison with the capillary precipitin method.
Amer. J. Clin. Path. 28 : 611-617, 1957.
- 151 — SINGER J. M., PLOTZ C. M.
The latex fixation test for rheumatoid arthritis using patients own γ globulins.
Arthr. Rheum. 1 : 142-146, 1958.
- 152 — SINGER J. M., PLOTZ C. M.
Slide latex fixation test : a simple screening method for the diagnosis of rheumatoid arthritis.
J.A.M.A. 168 : 180-181, 1958.
- 153 — SINGER J. M., ALTMANN G., GOLDENBERG A., PLOTZ C. M.
The mechanism of particulate carrier reaction with rheumatoid sera. II Sensitizing capacity of various human gamma-globulins for latex particles.
Arthr. Rheum. 3 : 515, 1960.
- 154 — SINGER M. J., ALTMANN G., ORESKES I., PLOTZ C. M.
The mechanism of particulate carrier reactions. III. The stabilizing effect of serum proteins.
Amer. J. Med. 30 : 5, 772-778, 1961.
- 155 — SINGER J. M.
The latex fixation test in rheumatic diseases.
Amer. J. Med. 31 : 766-779, 1961.
- 156 — SPIELMAN A. D.
Urticaria and Angioedema.
In Prigal S. J., *Fundamentals of modern allergy* 1 vol. Mc Graw Hill-book.
- 157 — STANWORTH R. D.
Physico-chemical studies on the reagin to horse dandruff.
Acta Allerg. suppl. VII, 48-55, 1960.
- 158 — STAVITSKY A. B., ARQUILLA E. R.
Studies of protein and antibodies by specific hemagglutination and hemolysis of protein conjugated erythrocytes.
Int. Arch. Allergy. 13 : 1-8, 1958.
- 159 — TIFFENEAU R.
L'hyperexcitabilité acétylcholinique du poumon, critère physio-pharmacodynamique de la maladie asthmatique.
Presse Méd. 63 : 227-230, 1955.
- 160 — TUCHMANN-DUPLESSIS H., PARROT J. L., LABORDE C.
Action de l'hypophyse sur le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin chez le rat.
J. Physiol. 46 : 841-844, 1954.
- 161 — UNGAR G.
Biochemical mechanism of allergic reaction.
Int. Arch. Allergy. 4 : 258-281, 1953.
- 162 — VALLERY-RADOT P., GIROUD P., HUGO A.
Essai de transfert au lapin de l'hypersensibilité pollinique de l'homme.
C. R. Soc. Biol. 101 : 893-894, 1929.
- 163 — VIALATTE J., REY J., BRUNET D., LEBEL A.
Le pouvoir histaminopexique du sérum chez le nourrisson.
Rev. fr. Allergie 2 : 102-104, 1962.
- 164 — WALDENSTROM J., WINBLAD S.
Some observations on the relationship of certain serological reactions in various diseases with hypergamma-globulinemia.
Acta Rheum. Scandinav. 4 : 3, 1958.

- 165 — WODEHOUSE R. P.
Identification of ragweed antigens in gel diffusion precipitates.
Ann. Allergy. 13 : 39-52, 1955.
- 166 — ZIFF M.
The agglutination reactions in rheumatoid arthritis.
J. Chron. Dis. 5 : 644, 1957.
- 167 — HEREMANS J. F., VAERMANN J. P.
Beta - 2 - A - globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity.
Nature. 193 : 1.091-1.092, 1962.
- 168 — FIREMAN P., VANNIER W. E., GOODMAN H. C.
The association of skin sensitizing antibody with the béta₂-A-globulins
in sera from ragweed-sensitive patients.
J. Exp. Med. 117 : 603-619, 1963.
- 169 — YAGI Y., MAIER P., PRESSMANN O., ARBESMAN C. E., REISMAN R. E.
The presence of ragweed-binding antibodies in the beta-2-A, beta-2-B
and gamma-globulins of the sensitive individuals.
J. Immunol. 91 : 83-89, 1963.

Une récente mise au point de la question est parue dans la Presse Médicale. 72 : 919-922, 28-3-1964.

Vu le Doyen :

L. BINET

Vu le Président de Thèse

F. P. MERKLEN

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Vice-Président du Conseil de l'Université de Paris

Jean ROCHE

TABLE DES MATIÈRES

PREMIERE PARTIE

LES REACTIONS D'AGGLUTINATION DU LATEX DE POLYSTYRENE

A) Le latex de polystyrène	3
B) La réaction de Singer et Plotz au Latex-F II globuline	3
C) Signification et mécanisme de la réaction de Singer et Plotz	7
D) Utilisation du latex comme support de divers antigènes	10

DEUXIEME PARTIE

ASPECTS PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE L'ALLERGIE

Chapitre I : Hypersensibilité allergique immédiate

A) Anaphylaxie et allergie	23
B) Les anticorps allergiques et leurs techniques de recherche	30
1° Les réagines	
2° Les anticorps bloquants	33
3° Mise en évidence in vitro des anticorps allergiques	34
4° Nature des anticorps allergiques	36
C) Les médiateurs chimiques	
1° L'histamine	38
2° Méthodes de détection du terrain allergique ..	43
3° Les autres médiateurs	46
D) Participation enzymatique	49

Chapitre II :

A) L'hypersensibilité allergique différée ..	51
B) Physiopathologie de l'allergie différée	53
C) Rapports entre allergie immédiate et allergie différée ..	55

TROISIEME PARTIE

LA REACTION D'AGGLUTINATION D'HISTAMINE SUR LATEX

A) Technique de la réaction	61
B) Sérums étudiés	62
C) Résultats	62
D) Discussion	67

CONCLUSIONS	71
-------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	73
---------------------	----

Achévé d'imprimer
le 15 Décembre 1964
sur les Presses de
l'IMPRIMERIE-PAPETERIE SPARNACIENNE
28, Rue des Berceaux, ÉPERNAY (Marne)
N° d'impression 8266
Dépôt légal : 4^e Trimestre 1964

